

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 152

INFLUENCE
DES
Injectons intraveineuses de Novarsénobenzol
SUR
Quelques Éléments sanguins et urinaires

RECHERCHES SUR L'ÉLIMINATION DE L'ARSENIC

THÈSE
POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 18 Juin 1930

PAR

Paul LINARD

Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Né à Annonay, le 26 Août 1907



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE
P. PINTAPARIS, Directeur

1930

INFLUENCE
DES
INJECTIONS INTRAVEINEUSES DE NOVARSÉNOBENZOL
SUR
Quelques Éléments sanguins et urinaires

RECHERCHES SUR L'ÉLIMINATION DE L'ARSENIC



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE — N° 152

INFLUENCE

DES

Injectons intraveineuses de Novarsénobenzol

SUR

Quelques Eléments sanguins et urinaires

RECHERCHES SUR L'ÉLIMINATION DE L'ARSENIC

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

(SECTION DE PHARMACIE)

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 18 Juin 1930

PAR

Paul LINARD

Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Lyon

Né à Annonay, le 26 Août 1907



LYON ET VILLEURBANNE
ASSOCIATION TYPOGRAPHIQUE

P. PINTAPARIS, Directeur

1930

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur..... M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales		PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements.....		TIXIER
Clinique ophtalmologique		BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....		ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....		NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....		LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....		COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie...		ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....		NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.....		CLUZET.
Matière médicale et Botanique.....		HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		MOREL.
Anatomie		BRETIN.
Histologie		GUIART.
Physiologie		LATARJET.
Pathologie interne		POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales.....		DOYON.
Anatomie pathologique		FROMENT.
Chirurgie opératoire		CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.		FAVRE.
Médecine légale		PATEL.
Hygiène		ARLOING (F.).
Thérapeutique		ETIENNE MARTIN.
Pharmacie		COURMONT (P.).
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....		SAVY.
		LEULIER
		PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM. VALLAS.
— — — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale	BARRAL.
— — — Urologie	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THIEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Applications du radium.. ..	NOGIER.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN.	MAZEL.	DUMAS.	ROCHET (Ph.).
TRILLAT.	SANTY.	DUFOURT.	WERTHEIMER.
SARVONAT	DUNET.	DEVIC.	GATE.
FLORENCE G.).	CHALIER (André)	GABRIELLE.	BERNHEIM.
ROCHAIX.	CHALIER (Joseph).	MANCEAU.	DECHAUME.
RHENTER.	NOEL.	MARTIN (Joseph)	POLLICSSON.

M. BAYLE, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. LEULIER, Président. — M. BRETIN, Assesseur.
MM. MANCEAU et GATÉ, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA GRAND'MÈRE.

A MES PARENTS,

Je leur dédie ce travail en gage de ma
profonde affection et de mon infinie
reconnaissance.

A MES TANTES, A MES ONCLES.

A TOUS LES MIENS.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEULIER,

*Professeur de Pharmacie,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PH. BRETIN,

*Professeur de Matière médicale et Botanique,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. MANCEAU,

Chevalier de la Légion d'honneur.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. GATÉ,

Médecin des Hôpitaux.

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
ET DES HÔPITAUX DE LYON.

• A MES CAMARADES D'INTERNAT.

A MES AMIS.

AVANT-PROPOS

Avant de commencer ce travail, il nous est particulièrement agréable d'exprimer notre reconnaissance aux Maîtres qui nous ont aidé dans l'accomplissement de cette tâche.

Nous remercierons tout d'abord M. le Professeur LEULIER, qui nous donna l'idée de cette thèse. Par la suite, il ne nous ménagea ni son temps ni ses encouragements pour mener à bien ce travail. Il nous a toujours reçu avec la plus grande bonté et il nous donne aujourd'hui une nouvelle marque de bienveillance en acceptant de présider notre Jury de thèse. Nous lui en sommes particulièrement reconnaissant.

M. le Professeur BRETIN et M. le Professeur agrégé MANCEAU nous ont fait le grand honneur d'être nos juges aujourd'hui. Nous les en remercions.

M. le Professeur agrégé GATÉ nous a ouvert très aimablement son service des Chazeaux. Pendant les deux semestres que nous avons passés auprès de lui, il n'a cessé de s'intéresser à ce travail, nous donnant une nouvelle preuve de son inaltérable amabilité. Nous sommes heureux de lui témoigner notre vive gratitude.

Nos remerciements vont ensuite à M. RIZARD, pharmacien-chef de l'Antiquaille qui, pendant tout notre internat, n'a cessé d'être pour nous un conseiller avisé et nous a témoigné toujours la plus cordiale sympathie.

INTRODUCTION

Il y a déjà une vingtaine de siècles que DIOSCORIDE avait remarqué les propriétés épilatoires et caustiques de l'arsenic et que GALIEN l'avait employé dans les maladies des voies respiratoires.

Plus tard, on obtint par macération de l'orpiment dans du vinaigre et par grillages successifs un alun blanc qui n'était autre que l'anhydride arsénieux.

Ce ne fut pas pourtant, à cette époque, le principal emploi de ce corps. Déjà CALIGULA s'en servait pour se débarrasser d'un gladiateur dont il était jaloux et ce ne fut là qu'un des premiers crimes commis de cette manière pendant la décadence de Rome et le début du Moyen-Age : Charles le Mauvais avait fait acheter, lui aussi, de l'« arsenic sublimat » pour supprimer Charles VI.

Pendant la Renaissance, l'empoisonnement par l'arsenic prit une ampleur sans pareille en Italie, dans la famille des Borgia. Ceux-ci faisaient un grand usage de l'« aqua toffana » qui était, sans aucun doute, une solution arsenicale.

Heureusement, pendant ce temps-là, quelques-uns s'en servirent pour guérir les maladies cutanées ou vénériennes. LEMERY, en 1757, le conseille à l'extérieur pour la destruction des « chairs superflues », mais il

n'ose l'employer pour combattre la fièvre, trouvant le remède pire que le mal.

QUINCY, médecin anglais, est du même avis. « L'avantage qu'on peut en tirer, dit-il, ne semble pas mériter la peine qu'on le fasse, parce que nous avons aisément et abondamment des préparations mercurielles qui peuvent faire tout le même effet ».

En 1778, la Pharmacopée de Lyon proscrivait son usage interne et externe à quelque dose que ce fût. « La vertu qu'on lui a attribuée de guérir le cancer et les fièvres intermittentes est fausse et entreprendre la guérison avec un tel remède, c'est se rendre digne de punition. » FOWLER tente, cependant, un effort pour faire employer l'arsenic contre la fièvre, mais son exemple reste stérile et pendant longtemps encore l'arsenic ne sera vendu que comme remède secret. Mais ce qui est vrai au point de vue thérapeutique ne l'est pas au point de vue toxicologie et le xix^e siècle devient par excellence l'ère de l'empoisonnement par l'arsenic. Jamais on n'avait utilisé avec plus de succès cette « poudre de succession ». C'est l'époque des affaires retentissantes de Levailant, Lafarge, Lacoste, Jevado, etc. La liste serait peut-être bien plus longue si James MARSH, employé à l'Arsenal de Londres, n'avait découvert son procédé ultra-sensible de détection de l'arsenic.

Cependant les médecins n'employaient ce corps qu'avec la plus grande circonspection. Le formulaire des hôpitaux militaires prescrivait de l'utiliser avec une grande prudence et, seul, BOUDIN osa le conseiller à doses assez fortes dans le traitement du paludisme.

Il faut en arriver à la découverte des composés orga-

niques de l'arsenic pour voir le développement qu'a pris la médication arsenicale. Pendant longtemps, en effet, les syphiligraphes n'avaient eu qu'un seul médicament : le mercure, et c'est vers 1900 que GAUTIER remarqua les effets heureux sur la syphilis secondaire et tertiaire des cacodylates et de l'arrhéнал qu'il employait à titre d'adjuvant du traitement mercuriel.

Déjà en 1760, CADET DE GASSICOURT, en chauffant un mélange d'acétate de potasse et d'arsenic blanc, avait découvert sa liqueur fumante qui fut, plus tard, identifiée par BUNSEN, mais il faut attendre A. GAUTIER pour utiliser ce nouveau corps dans un but thérapeutique. La posologie de ce nouveau médicament est cent fois plus forte que celle de l'arsenic blanc ; il n'a plus de propriétés nécosantes. Il restait à savoir si les propriétés pharmacodynamiques de ce corps ne s'étaient pas trouvées diminuées du fait de la dissimulation du métalloïde. POUCHET, en 1907, doutait de son efficacité et préférait les solutions arsenicales minérales. Les expériences nombreuses qui ont suivi ont montré tout le parti que l'on peut tirer des deux corps préparés par A. GAUTIER. Ceux-ci sont des reconstituants énergiques ; ils favorisent la formation des globules rouges, mais leur emploi s'arrête là et ils n'ont pas l'importance des arsenicaux aromatiques dont nous allons nous occuper.

Vers 1860, BÉCHAMP, étudiant les matières colorantes, fit agir de l'acide arsenique sur l'aniline ; malheureusement il ne poussa pas plus avant ses recherches, car il crut avoir fabriqué l'arsanilide, corps dont les fonctions OH et NH² sont saturées, ce qui lui confère une grande inertie chimique qui lui interdisait la formation de nou-

veaux composés ; mais ERLICH et BERTHEIM démontrèrent que ce corps dénommé depuis atoxyl, était l'acide para-aminophénylarsénique. THOMAS l'expérimenta dans la syphilis, après la découverte par SCHAUDINN du *Treponema pallidum* et la constatation d'une analogie très marquée entre la syphilis et les trypanosomiasés que l'on traitait alors par l'arsenic. Ces résultats furent loin d'être négligeables, mais l'on constata, à côté d'effets parasitocides certains, des accidents et en particulier des troubles visuels très graves.

Pendant ce temps, il avait été prouvé que l'on pouvait diminuer la toxicité d'un composé organique par des substitutions appropriées. MOUNEYRAT, en France, ERLICH, en Allemagne, expérimentaient un très grand nombre d'arsénicaux.

Le nombre des corps préparés et étudiés par ERLICH et son école est considérable et tous dérivent de l'idée de ce savant que les produits de réduction sont beaucoup plus actifs que les autres sur le tréponème. « In vitro », le fait est incontestable et c'est de ces expériences que date l'introduction en thérapeutique du 606 ou dioxydi-amido-arsénobenzol. Malheureusement ce produit, insoluble dans l'eau, était difficilement utilisable et un gros progrès fut réalisé le jour où ces mêmes savants transformèrent ce corps en un dérivé soluble dans l'eau et directement injectable dans les veines, le 914 ou dioxydi-amido-arsénobenzol-mono-méthylène-sulfoxylate de sodium.

Tous les corps préparés par ERLICH sont des arsénicaux à arsenic trivalent et, comme les succès enregistrés étaient indiscutables, on délaissait pendant longtemps

les acides phénylarséniques dans lesquels le métalloïde est pentavalent. Ce n'est qu'après la guerre (en 1920) que SHAMBERG, KOHMER aux Etats-Unis, FOURNEAU, LEVADITI en France, ont repris l'étude des acides arséniques sans arriver toutefois à découvrir un corps aussi actif que le 914 qui est encore le médicament universellement employé.

CHAPITRE PREMIER

FIXATION DE L'ARSENIC DANS LE SANG.

ELIMINATION DE L'ARSENIC PAR L'URINE.

TRAVAUX ANTÉRIEURS.

Avant l'aborder l'étude de la fixation de l'arsenic dans le sang et de son élimination par l'urine, il est nécessaire de consacrer quelques lignes à l'importante question de l'arsenic normal.

Il y a plusieurs années, ce problème a passionné les savants au moment des empoisonnements célèbres du siècle dernier et, déjà à cette époque, l'on se doutait que les moyens de détection de l'arsenic, et en particulier l'appareil de MARSH, étaient quelquefois trop sensibles lorsqu'il s'agissait de rechercher des traces de ce métal-loïde dans de grandes quantités de matières organiques.

C'est A. GAUTIER qui a résolu le problème en 1899 et G. BERTRAND, quelques années après, a admis, en même temps que CARRIGOU, que, au même titre que le carbone, l'hydrogène, l'oxygène, l'azote, le phosphore et le soufre, l'arsenic est un élément fondamental du protoplasme.

BRAHMF a soutenu que cet arsenic est d'origine alimentaire et qu'il est fourni surtout par le poisson de mer ?

BANG, en Suède, avait fait la même constatation. FORDYCE, ROSEN et MYERS, en 1923, en examinant un assez grand nombre de sujets, ont noté que les quantités d'arsenic trouvé dépendaient à la fois de l'alimentation et du tissu considéré, l'arsenic se localisant volontiers dans les régions périphériques de l'individu : ongles, poils, peau.

Fixation de l'arsenic dans le milieu sanguin.

Les recherches sur la fixation de l'arsenic dans le sang ont été tellement nombreuses que vouloir les citer toutes serait une chose impossible. Nous nous bornerons à citer seulement les principales en empruntant à l'excellent travail de MATHIEU les données suivantes :

FISHER et HOPPE, en 1910, après injections sous-cutanées de 0,15 et 0,30 de salvarsan, ont pu déceler le métal-loïde deux jours plus tard. Ils l'ont recherché, à nouveau, quatorze jours après, mais ils ne l'ont pas retrouvé.

PLAUT, la même année, en employant le procédé biologique de GOSIO, n'a pas trouvé de l'arsenic dans le sang deux jours après injection intra-musculaire de 0,30 et 0,40 de salvarsan.

Par contre, HEUSER, en 1911, aurait mis en évidence, dans le sang, des traces d'arsenic un à trois mois après injection intraveineuse de salvarsan. Après injection intramusculaire, la résorption de l'arsenic aurait été encore plus longue puisqu'il en aurait trouvé six à neuf mois après.

A la même époque, BORNSTEIN a injecté dans les veines de quatre lapins 0 gr. 025 de salvarsan. Il a trouvé dans la totalité du sang :

Pour le premier, au bout de 1 h. 30,	1 mgr. 1
Pour le deuxième, au bout de 40 heures.	0 mgr. 8
Pour le troisième, au bout de 3 jours.	0 mgr. 0
Pour le quatrième, au bout de 8 jours.	0 mgr. 5

LOHLEIN, par la méthode de GOSIO, a trouvé, après injection intraveineuse à dose thérapeutique, de l'arsenic vingt-quatre heures après, mais non plus quarante-huit heures ni vingt-trois jours après.

FISCHER et ZERNICK (1911) ont montré que, dans ces conditions, il doit se produire dans les organes un dépôt d'arsenic d'où celui-ci regagne peu à peu le cours de la circulation ; ils ont vu, aussi, que des traces d'arsenic peuvent circuler dans le sang, sans qu'on puisse les mettre en évidence dans l'urine, un an après injection.

STUMPKE et SIEGFRIED (1911) ont trouvé de l'arsenic dans le sang, pendant un à deux jours après l'injection, mais, en ayant décelé des traces plus tard, exceptionnellement ils en ont déduit également que ces traces provenaient des viscères par à-coups.

ULLMANN, en 1913, a décelé le métalloïde dans le sang, onze et vingt-deux jours après injection intrapéritonéale de salvarsan. Il n'en a décelé que des traces impondérables après injection intraveineuse, sauf au cours des premières heures suivant l'introduction du médicament ; aussi pense-t-il que le sang ne constitue qu'un lieu de passage de l'arsenic.

ADLER, un an plus tard, a constaté l'absence dans le

sang, au plus tôt vingt-quatre heures après injection intraveineuse, en moyenne trente-six à quarante-huit heures après ; cependant il a pu en trouver, une fois, au bout de seize jours.

MEHRTENS, en 1919, dans quatre cas, a obtenu les moyennes suivantes pour 100 centimètres cubes de sang, après injection intraveineuse de 60 centigrammes d'arsphénamine :

Au bout de 5 minutes.....	0 mgr. 97
— 15 minutes.....	0 mgr. 48
— 30 minutes.....	0 mgr. 18
— 1 heure.....	0 mgr. 077
— 4 heures.....	0 mgr. 03
— 12 heures.....	0 mgr. 011
— 24 heures.....	0 mgr. 009
— 48 heures.....	0 mgr. 000

BULMER (1923) a injecté à des lapins 8 milligrammes d'arsphénamine par kilogramme. Il les a sacrifiés à des temps différents et a trouvé dans 10 centimètres cubes de sang :

	d'As 203
Lapin n° 1, sacrifié au bout de 5 minutes...	0 mgr. 016
Lapin n° 2, sacrifié au bout de 1 heure....	0 mgr. 010
Lapin n° 3, sacrifié au bout d'un jour.....	0 mgr. 008

FORDYCE, ROSEN et MYERS (1923-1924) ont trouvé que le sang, pris immédiatement après injection, renferme 37,9 % de l'arsenic injecté. Exprimé en milligrammes d'arsenic, pour 100 grammes de matière sèche, la valeur moyenne serait 3,71. La quantité diminuerait graduellement avec le temps jusqu'à une heure après l'injection, puis elle resterait à peu près stationnaire. Pour la trypan-

arsamide en injection intraveineuse, ils ont trouvé, immédiatement après injection, 35,2 % d'arsenic dans la circulation ; après 15 minutes, 7,65 %, et après 72 heures, 0,012 %. Ils ont constaté que le sérum contient 9 % d'arsenic alors que le caillot en contient environ 30 %.

Nous faisons remarquer, ici, qu'en 1919, MM. MOREL, MOURIQUAND et POLICARD avaient constaté que, quarante-huit heures après injection intramusculaire de salvarsan chez le lapin, le sérum contenait plus d'arsenic que le caillot.

VOETGLIN, en 1925, constate la disparition rapide de l'arsenic dans le sang après injection d'arsphénamine.

BRAHME a effectué un grand nombre de dosages d'arsenic dans le sang, après injection intraveineuse de novarsénobenzol. Il a montré que l'on trouve de grandes quantités d'arsenic une demi-heure après l'injection ; ces quantités diminuent très rapidement au cours des douze premières heures pour devenir très faibles après ce laps de temps. Après injection de 15 centigrammes de néosalvarsan, on ne trouve plus d'arsenic dans le sang au bout de vingt-quatre heures. Après injection de 30 ou de 45 centigrammes, on peut en déceler pendant 48 à 96 heures. Après injection de 60 centigr., pendant 120 heures. Si cette dernière dose est répétée deux ou trois fois, on retrouve d'arsenic pendant 168 et 216 heures. BRAHME remarque que la répétition des doses amène une élimination plus lente du métalloïde, la cause résiderait dans la saturation progressive des organes où l'arsenic se dépose.

Voici les résultats d'une expérience de BRAHME où l'on

remarque la différence d'élimination de l'arsenic, selon qu'il s'agit d'une première dose ou d'une dose répétée :

	1 ^{re} Injection 60 ctg de nêo mgr		2 ^e Injection 60 ctg de nêo mgr	
30 minutes après..	82,00	71,0 %	97,85	84,0 %
1 heure après...	61,00	52,0 %	76,00	65,0 %
2 heures après..	42,00	36,0 %	49,95	43,0 %
4 heures après..	21,00	18,0 %	31,93	27,5 %
6 heures après..	11,33	10,2 %	16,48	14,2 %

MM. SARVONAT et THIÉVENON ont étudié les vitesses d'élimination, après injection intraveineuse du rhodarsan et de l'acétylarsan :

	RHODARSAN	ACÉTYLARSAN
	Mgr d'arsenic pour 100 cc. de sang	
5 minutes.....	4,5	1,98
15 minutes.....	3	2,08
1 heure.....	2,5	0,36
4 heures.....	0,9	0,54
24 heures.....	0,33	0,19
48 heures.....	0,2	0,23

Elimination de l'arsenic.

Nous ne nous occuperons pas des bilans d'élimination de l'arsenic minéral. De très nombreux auteurs se sont occupés de cette question et les chiffres qu'ils donnent de l'élimination urinaire varient de 15 à 63 %.

L'étude de l'élimination urinaire de l'arsenic organique date, d'après MATHIEU, à qui nous empruntons les données suivantes, de 1900.

PAGEL, cette année-là, constate que le cacodylate intro-

duit chez l'animal en injection sous-cutanée se retrouve dans les urines, sans altération, en majeure partie. Il estime que l'élimination est à peu près complète en quelques jours.

IMBERT et BADEL (1900), à la suite d'ingestion stomacale de cacodylate, constatent que l'arsenic apparaît dès la première émission d'urine.

MOUNEYRAT, en 1903, conclut de ses expériences sur lui-même qu'il y a un maximum d'élimination dans les quatre ou cinq heures qui suivent l'ingestion. Au bout de vingt-quatre heures, les trois cinquièmes du produit sont éliminés mais on retrouve de l'arsenic le trentième jour qui suit l'absorption.

BLUMENTHAL, en 1907, au moyen de la coloration donnée par le naphтол α avec l'atoxyl, ne trouve ce dernier corps dans l'urine que pendant huit heures.

LOCKEMANN et PAUKE (1908) remarquent une élimination très forte pendant les premières heures.

FISCHER et HOPPE, en 1909, après injection sous-cutanée de salvarsan en solution alcaline, ont trouvé dans les urines les quantités d'arsenic suivantes, après injections de 0,10 de 606 correspondant à 30 milligrammes d'arsenic :

Premier jour : 3 mgr. 3, soit.....	11,00 %
Deuxième jour : 1 mgr. 8, soit.....	6,00 %
Troisième jour : 2 mgr. 2, soit.....	7,33 %
Quatrième jour : 2 mgr. 6, soit.....	8,70 %
Au total en sept jours : 17 mgr. 2, soit.....	57,30 %

Ces proportions élevées semblent dues au procédé dosage sous forme d'arséniate ammoniac-magnésium

utilisé par ces auteurs ; ce procédé, comme l'a montré M. GARNIER, est susceptible de donner des chiffres de deux fois supérieurs à la valeur du métalloïde présent.

GREVEN, en 1910, après injection intramusculaire de salvarsan, a décelé l'arsenic par la méthode de Gosio. Il conclut que l'élimination du métalloïde commence déjà au bout de vingt-cinq minutes à une heure après l'injection : qu'elle dure en moyenne dix-sept jours ; qu'elle serait prolongée par un traitement mercuriel et accélérée par l'administration d'iodure.

FRANKEL et GROUVEN, la même année, sur une moyenne de trente cas, trouvent dans l'urine de la première semaine une moyenne journalière de 6 à 10 milligrammes d'arsenic ; au cours de la deuxième semaine, de 6 à 8 milligrammes ; au cours de la troisième semaine, le plus souvent pas d'arsenic ; cependant parfois jusqu'à 2 milligrammes. Ces auteurs n'indiquent pas leur procédé de détermination de ce métalloïde.

J.-Ch. BONGRAND a employé pour l'étude de l'élimination de l'As la méthode d'A. GAUTIER pour la minéralisation et la méthode de BOUGAULT pour le dosage. Il a noté une décharge nette du troisième au sixième jour, après injection intramusculaire de salvarsan insoluble. L'élimination durait ensuite trois semaines. Après injection intraveineuse d'un produit soluble, il a trouvé de l'arsenic dans les urines immédiatement après l'injection, l'excrétion, très forte le premier jour, devient ensuite assez faible et prolongée. Si, avant la fin de l'élimination, on injecte à nouveau le produit arsénical, la deuxième courbe d'élimination n'a pas la même allure que la première. Après une injection intraveineuse de 606, il a

noté jusqu'à 1 centigramme de 606 dans des vomissements survenus cinq à huit heures après l'injection ; l'arsenic était absent dans l'urine des deux premières heures.

BORNSTEIN, en 1911, après injection de 0,50 de salvarsan, a trouvé à l'appareil de MARSH de gros anneaux pendant les deux premières semaines, de faibles anneaux pendant la troisième et rien pendant la cinquième.

FRANKEL, HEIDEN et NAVASSART (1911 et 1913) ont recherché l'arsenic dans les urines et dans les fèces à l'aide de l'appareil de MARSH. Ils ont trouvé, après injection intraveineuse, dans l'émission de la première heure, des quantités d'arsenic équivalentes à celles excrétées pendant le reste de la journée. Jusqu'au huitième jour, ils ont obtenu des anneaux intenses, puis ensuite ils n'eurent que des traces jusqu'au vingt-quatrième jour. Ils décelèrent également de l'arsenic dans les cheveux de sujets soumis à la médication salvarsanique.

HEUSER (1911) a retrouvé dans le sang et dans l'urine de l'arsenic de six à neuf mois après injection intramusculaire et un à trois mois après injection intraveineuse.

FISHER et ZERNICK (1911) ont fait des constatations analogues.

FREIFELD (1912) n'a trouvé de l'arsenic que pendant dix à seize jours, après injection intraveineuse de 606. Sur soixante-cinq cas, il n'a eu que deux éliminations qui se prolongèrent jusqu'à dix-sept et vingt-quatre jours.

BOURGET (1912) trouve de l'arsenic en grande quantité dans les fèces une heure après l'injection, alors que dans l'urine l'arsenic n'apparaît que vers la deuxième heure.

Il retrouve beaucoup plus d'arsenic dans les fèces que dans l'urine.

ULLMANN, en 1913, observe que l'élimination urinaire de l'arsenic, après injection intraveineuse, croît pendant les trois à cinq premiers jours, puis redescend lentement jusqu'à devenir négligeable au bout de neuf jours. Pour l'injection intraveineuse, l'excrétion est maxima dès le premier jour, pour diminuer ensuite rapidement, et devenir presque nulle au septième jour.

TENDRON a employé la méthode de BERTRAND et, après injection intraveineuse de 0 gr. 50 de 606, a noté les résultats suivants :

Le 20, injection de 50 centigrammes.

Le 21, trouvé.....	5 mgr. 90
Le 22, trouvé.....	5 mgr. 80
Le 23, trouvé.....	8 mgr. 85
Le 24, trouvé.....	1 mgr. 75
Le 25, trouvé.....	1 mgr. 50
Le 26, trouvé.....	1 mgr. 20
Le 27, trouvé.....	traces.

ABELIN, en 1911, obtient par sa méthode, une réaction positive cinq à dix minutes après injection de salvarsan; elle persiste pendant six heures au maximum en cas d'injection intraveineuse et vingt-quatre au maximum en cas d'injection intramusculaire.

RIEBES (1913), recherchant le salvarsan par le procédé d'ABELIN, trouve comme celui-ci que l'élimination débute très rapidement (cinq minutes) après l'injection et cesse le plus souvent sept heures après. Il n'obtient pas de variations notables en modifiant la dose ou par un trai-

tement simultané au mercure ou à l'iodure ; pas de différence non plus entre le 606 et le 914. La concentration du salvarsan est, une heure après l'injection déjà inférieure dans le sérum à celle de l'urine.

Par contre, ESCALÉON (1912) a obtenu par la même méthode, une réaction positive jusqu'à 40 et 59 heures après l'injection.

ULLMANN (1913) détruit les matières organiques, soit par la méthode de FRÉSÉNIUS et BABO, puis précipitation par l'hydrogène sulfuré, soit par l'acide chlorhydrique, puis distillation ; l'arsenic est dosé soit sous forme d'arséniate ammoniac-magnésien, soit dans l'appareil de MARSH. Après injections sous-cutanées ou intramusculaires de salvarsan, il trouve que les valeurs de l'arsenic urinaire croissent pendant les trois à cinq premiers jours, puis redescendent lentement et deviennent impondérables au bout de cinq à neuf jours ; des traces*peuvent en être retrouvées pendant des semaines et des mois (huit et neuf mois selon JANSCH). La courbe des éliminations croît pendant plus longtemps lorsqu'il y a eu plusieurs injections successives. Voici, du reste, les moyennes des proportions d'arsenic que MATHIEU a calculées d'après ces résultats, après injection intraveineuse :

Le premier jour..... 4,75 %

Le deuxième jour..... 2,63 %

Le troisième jour..... 1,21 %

Le quatrième jour..... 0,76 %

Le cinquième jour..... 0,13 %

soit au total : 9,48 % pour les cinq premiers jours.

D'ailleurs, ces chiffres ne font que confirmer l'opinion

d'ULLMANN pour qui, après l'injection intraveineuse, l'excrétion maxima dès le premier jour, diminue ensuite rapidement en trois ou quatre jours pour devenir impondérable du cinquième au septième jour. Cependant des traces pourraient être retrouvées pendant plus de six mois.

DURET (1918) a étudié par son procédé l'élimination du novarsénobenzol injecté par voie intra-veineuse, avec des doses de 0,30, 0,60, 0,75, 0,90; il a trouvé en moyenne, dans l'émission de la première journée, 4, 7, 8 et 10 milligrammes d'arsenic, soit 6,66 %, 5,83 %, 5,33 % et 5,55 %; l'excrétion diminue rapidement les jours suivants pour tomber à un milligramme vers le quatrième jour; il retrouve en moyenne, dans les urines des vingt-huit jours que dure le traitement, 20 % de l'arsenic injecté. Il a pu déceler une fois le métalloïde dans l'urine vingt jours après.

AZÉMAR (1918) détruit les matières organiques par le procédé de DENIGÈS et dose l'arsenic par la méthode de BOUGAULT; après l'administration par la voie rectale de novarsénobenzol, il trouve de l'arsenic dans les urines dès la deuxième heure; la quantité du métalloïde va croissant pendant trois jours; elle diminue ensuite pour disparaître vers le sixième jour. L'élimination est moins précoce, moins prolongée que pour l'injection intraveineuse où on trouve encore de l'arsenic au quinzième jour.

GALONNIER, en 1920, s'occupe de l'élimination urinaire de l'arsenic après injection intraveineuse de sulfarsénol, il conclut que :

1° Après injection intramusculaire, il n'a pas toujours été possible d'évaluer quantitativement l'arsenic éliminé

pendant la première heure qui suit l'injection. En général, l'excrétion augmente au milieu de la première journée, rarement jusqu'à la troisième ; elle décroît ensuite pour disparaître le dixième jour. Le rythme en est variable non seulement d'un malade à l'autre, mais encore chez un même sujet d'un jour à l'autre.

2° Après injection intraveineuse, l'arsenic peut être apprécié qualitativement dans les urines de la première heure ; le maximum de l'élimination apparaît au cours des premières heures, en général avant la fin de la première journée ; puis on observe une décroissance vers le huitième ou neuvième jour. La courbe est analogue pour le novarsénobenzol.

Un résultat paraît remarquable ; il n'y a guère proportion entre la quantité d'arsenic introduite et la quantité éliminée. Il y a là un phénomène singulier qui doit trouver une explication, soit dans la capacité éliminatoire du rein, soit dans l'élaboration et la défense hépatique contre le poison, soit dans les combinaisons qui s'opèrent dans le mélange circulatoire.

3° Si l'on compare la valeur de l'arsenic injecté et l'infime valeur de l'arsenic éliminé par les urines, on s'aperçoit que cette dernière valeur est un sixième de celle de l'arsenic introduit dans l'organisme.

ENGLESSON (1920) injecte des doses de 0,10 à 0,25 de silbersalvarsan à des intervalles de quatre et sept jours ; après injection de 0,15 il trouve, dans l'émission de la première journée 7,70 % d'arsenic et après injection de 0,25, 7,1 % ; il y a ensuite diminution.

POMARET et BLOCH (1920) constatent qu'il n'y a pas de relation entre la quantité d'arsenic injectée et celle qu'on

retrouve dans les urines : un neuro-syphilitique reçoit chaque jour, pendant deux mois, 0,15 de novarsénobenzol ; l'analyse quotidienne des urines a décelé des quantités de métalloïde de l'ordre du milligramme, alors que la dose quotidienne d'arsenic était d'environ cinq centigrammes.

MEHRTENS (1921), après injection intraveineuse de 0,60 de néoarsphénamine, trouve en moyenne 0 mgr. 787 d'arsenic (soit 0,65 %) dans l'émission des douze premières heures et 0 mgr. 772 (soit 0,64 %) dans celle des douze heures suivantes ; 1 mgr. 339 (soit 1,11 %) le deuxième jour ; un chiffre identique le troisième jour et 0 mgr. 284 (soit 0,23 %) pendant les douze premières heures du quatrième jour.

WEISS et RAIZISS (1922) ont dosé dans l'urine, après injection de 0,60 d'arsphénamine 2,9 à 6,3 % de l'arsenic injecté pour l'émission des trois premiers jours ; cette quantité s'élève à 5,7 et 8,8 % après une deuxième piqûre ; à 5,2 et 6,5 % après une troisième. En quatorze jours, 4,9 à 13,5 % du métalloïde sont éliminés. Il y a des variations étendues d'un individu à l'autre et chez le même individu d'un jour à l'autre.

UNDERHILL et DAVIS (1922) ont étudié l'élimination de l'arsphénamine et de la néoarsphénamine ; ils ont recherché l'arsenic par la méthode de GUTZEIT où l'on traite le composé arsénié par l'hydrogène naissant. Selon ces auteurs, l'arsenic apparaît dans l'urine quelques heures après l'injection intraveineuse du produit ; l'excrétion est maxima le jour même ou le jour suivant ; dans une série d'injections la quantité d'arsenic excrété croît par le seul fait de la répétition des doses ; il n'y a pas de

relation entre la quantité d'arsenic éliminée et le volume des émissions urinaires. Les moyennes d'éliminations qu'ils ont obtenues correspondent, pour l'arsphénamine à 6,92 % et pour la néoarsphénamine à 13,32 %.

Nous relevons dans la thèse de THORAL les notes bibliographiques suivantes :

MATHIEU, en 1923, a trouvé que l'élimination des arsénobenzènes est lente ; en sept jours, 12 % environ de l'arsenic sont éliminés par l'urine.

FORDYCE, ROSEN et MYERS (1923) ont trouvé de l'arsenic dans le lait et ils ajoutent que la présence de ce métalloïde dans le lait est plus constante que dans le sang ou les urines.

YOUNG et MUEHLBERGER (1924) ont constaté que sur quatre sujets ayant reçu des injections intraveineuses de tryparsamide, trois en ont éliminé 88 à 95 % dans les vingt-quatre heures.

VOETGLIN (1925) constate l'apparition de l'arsenic dans les urines quelques heures après l'injection intraveineuse d'arsphénamine. L'excrétion maxima arrive le premier ou le deuxième jour qui suit l'injection.

AUTENRIETH et TÆGE, après injection de 3 à 60 centigrammes de néosalvarsan en ont décelé colorimétriquement un maximum de 5 à 6 % dans les urines. La plus grande partie passe dans les cinq premières heures.

En 1928, MYERS et MUELLER ont étudié l'action des hydrates de carbone et des électrolytes sur le rythme de l'élimination de l'arsenic après injections de novarsénobenzol. Ils ont montré que le glucose et le chlorure de sodium accélèrent l'élimination du métalloïde ; le médicament agit alors bien moins longtemps, mais cela peut

rendre des services aux malades qui supportent mal les injections de néosalvarsan.

La même année, WATHON et FISCHER se sont occupés de l'élimination du myosalvarsan qu'ils ont trouvée comparable à celle des autres arsenicaux.

Par l'exposé de ces différents travaux, on peut se rendre compte combien il est difficile d'avoir une idée nette sur le rythme de l'élimination de l'arsenic.

Cela tient à trois choses : 1° les médicaments employés ne sont pas les mêmes : cacodylate, salvarsan, acétylarsan ; 2° les injections sont soit sous-cutanées, soit intraveineuses, soit intramusculaires ; 3° et ce dernier point a certainement une grande importance, les méthodes de minéralisation des matières organiques et les méthodes de dosage de l'arsenic, employées par les auteurs sont bien différentes et cela peut suffire à expliquer les divergences de résultats.

CHAPITRE II

RECHERCHE ET DOSAGE DE L'ARSENIC DANS LES MATIÈRES ORGANIQUES

A. *Procédés de destruction des matières organiques.*

- a) Méthodes par voie sèche ;
- b) Méthodes par voie humide ;
 - 1° Avec l'acide sulfurique ;
 - 2° Avec l'acide chlorhydrique ;
 - 3° Avec l'antiformine ;
 - 4° Avec l'acide nitrique et l'eau oxygénée.
- c) Méthodes par distillation de l'arsenic ;
- d) Autres méthodes.

B. *Méthodes de dosage de l'arsenic.*

- a) Pondéralement ;
- b) Volumétriquement ;
- c) Autres méthodes.

Destruction des matières organiques.

Principales méthodes employées pour la recherche et le dosage de l'arsenic.

On peut classer les différentes méthodes de destruction de la matière organique pour la recherche de l'arsenic en deux grands groupes : le premier groupe l'ensemble des méthodes utilisant la voie sèche ; dans le second, on trouve les procédés qui emploient un liquide ou un mélange de liquides oxydants et déshydratants.

Nous ne pouvons citer tous les procédés utilisés jusqu'à ce jour. Chaque toxicologue a sa méthode, aussi nous ne nous arrêterons qu'aux techniques qui sont devenues classiques.

Méthodes par voie sèche.

Oxydation au moyen de nitrates divers (potassium, sodium, ammonium, magnésium) en présence d'oxydes divers (chaux, magnésie), puis extraction par des réactifs variables et dosage de l'arsenic minéralisé dans la solution finale, soit gravimétriquement, soit volumétriquement, soit par le procédé classique de MARSH.

Dans cette catégorie se place la méthode de KOHN-ABREST, dont la technique est la suivante : La prise d'essai, 0,20 environ, est mélangée à 0,20 de magnésie calcinée. On ajoute en délayant 6 centimètres cubes de solution de nitrate de magnésie à 20 %. Le creuset ouvert est placé à l'étuve à 110° jusqu'à dessiccation, puis on le couvre et on l'introduit dans la moufle portée au rouge

blanc. Au bout de quelques minutes, la matière organique est brûlée et l'arsenic est amené à l'état de pyroarséniate de magnésie.

KOHN-ABREST a aussi employé une modification de ce procédé : la substance hachée est broyée, puis additionnée de nitrate de magnésie et de magnésie calcinée. La capsule est chauffée à 150° pendant trois heures, puis le résidu est broyé, puis chauffé au rouge naissant pendant deux heures ; les cendres sont délayées dans l'acide sulfurique à 10 % qui les dissout à peu près intégralement.

2° D'autres méthodes par voie sèche emploient l'hydrogénation de la substance arsénicale à haute température, en présence de catalyseurs et entraînement de l'arsenic par un courant d'hydrogène dans un appareil taré ; puis pesée du miroir d'arsenic ainsi obtenu (WINTERSTEINER).

Méthodes par voie humide.

Il y a énormément de variantes. La plupart des auteurs emploient l'acide sulfurique qui agit comme déshydratant uni avec un corps oxydant, d'où la variété de ces procédés.

A. DESTRUCTION DES MATIÈRES ORGANIQUES A L'AIDE D'ACIDE SULFURIQUE.

a) Seul; ce procédé n'est pas utilisable commodément, car l'arsenic est transformé en trichlorure d'arsenic volatil par combinaison avec le chlore dégagé par action de l'acide sulfurique sur les chlorures alcalins.

b) Avec l'eau oxygénée. Cette technique a été utilisée

par de MYTTENAERE, en 1923, pour établir la composition des arsénobenzènes.

c) Avec le persulfate d'ammonium (DURET).

d) Avec l'acide nitrique.

Certains auteurs attaquent d'abord les substances par l'acide nitrique et les soumettent ensuite à l'action de l'acide sulfurique. Ceci leur permet de chasser le chlore à l'état de chlorure de nitrosyle volatil.

1° La méthode type appartenant à cette catégorie-là est la *méthode* d'Armand GAUTIER, dont voici la technique :

Prendre 100 grammes de substance, la diviser en menus fragments que l'on met macérer trois ou quatre jours avec 150 grammes d'acide azotique et 30 grammes d'acide sulfurique. Au bout de ce temps, la substance est complètement désagrégée. Porter à l'ébullition un quart d'heure, puis laisser refroidir. Enlever alors le gâteau de graisse, lequel, d'après les expériences de DENIGÈS, ne contient point d'arsenic. Porter le liquide à ébullition jusqu'à concentration, en ajoutant, s'il est nécessaire, de l'acide sulfurique. Ajouter alors 5 centimètres cubes d'acide nitrique en renouvelant toutes les fois que le brunissement se produit. Puis quand l'addition d'acide ne donne plus de boursoufflement, introduire un entonnoir de JOULIE et faire tomber goutte à goutte de l'acide nitrique dans la capsule jusqu'à ce que le liquide soit complètement décoloré. Chauffer ensuite jusqu'à dégagement de vapeurs blanches d'acide sulfurique. Laisser refroidir, ajouter très lentement de l'eau distillée tiède ;

celle-ci provoquera l'apparition de vapeurs rutilantes. Porter à l'ébullition quelques minutes.

2° *La méthode de BERTRAND* est une modification de celle d'A. GAUTIER. On chauffe doucement la substance avec le mélange sulfonitrique en agitant constamment. La plus haute température à atteindre est celle à laquelle commencent à se dégager des vapeurs. Puis, comme précédemment, on fait tomber goutte à goutte quelques grammes d'acide nitrique et on chauffe jusqu'à commencement de carbonisation. La masse obtenue est pulvérisée, épuisée par l'eau bouillante ; la liqueur filtrée est réduite par l'anhydride sulfureux, dont on chasse l'excès par ébullition, et l'arsenic est précipité par un courant d'hydrogène sulfuré. On recueille le précipité sur un filtre, on le lave, puis on le dissout par l'ammoniaque étendue et tiède. On évapore à sec, puis on attaque le résidu par 4 centimètres cubes de mélange acide. On évapore et on recommence jusqu'à ce qu'on ait une liqueur incolore.

DENIGÈS a modifié encore cette méthode en oxydant plus profondément la substance par le mélange manganosulfonitrique.

Il s'est basé sur une remarque de VILLIERS, qui avait noté que l'addition d'un sel de manganèse accélère l'oxydation et par suite la destruction de la matière organique. VILLIERS s'était adressé au sulfate de manganèse. DENIGÈS lui a préféré le permanganate de potasse.

3° *Méthode de destruction des matières organiques de DENIGÈS* : On introduit la substance dans une capsule en porcelaine avec un mélange nitromanganique (160 centi-

mètres cubes d'acide nitrique à 40° Baumé, et 2 centimètres cubes de permanganate de potasse à 1 %). On chauffe. Au bout d'un quart d'heure, la mousse a disparu et a fait place à une ébullition tranquille. Si la mousse est trop abondante, il est préférable d'éteindre le bec un moment. Ensuite, on ajoute de l'eau distillée (autant que d'acide nitrique précédemment employé) et on chauffe à l'ébullition pendant dix minutes. Laisser refroidir. Quand les graisses seront solidifiées, décantier le liquide et verser sur le résidu graisseux de l'eau bouillante et agiter jusqu'à fusion de la graisse. Faire refroidir et décantier le liquide. Recommencer une autre fois la même opération. Réunir tous les liquides dans une capsule qu'on surmonte d'un entonnoir à col coupé près de l'évasement, puis on ajoute de l'acide sulfurique (1/20^e de l'acide nitrique) et on concentre jusqu'à ce que 1 centimètre cube de liquide égale un gramme de substance à détruire. On prend un volume donné de ce liquide et on chauffe avec 16 % de son volume d'acide sulfurique pur jusqu'à disparition de vapeurs nitreuses et boursoufflement de la masse. On enlève le feu et on ajoute de l'acide nitrique. Il y a un nouveau dégagement de vapeurs nitreuses.

Chauffer jusqu'à apparition de vapeurs blanches. Recommencer cette dernière opération en diminuant les doses d'acide nitrique jusqu'à ce que la masse soit d'un jaune brun nettement accusé. A ce moment, introduire par la partie rétrécie du grand entonnoir un entonnoir de JOULIE et faire tomber goutte à goutte de l'acide nitrique jusqu'à décoloration complète. Chauffer jusqu'à apparition de vapeurs blanches et chasser les dernières traces d'acide nitrique par addition d'urée,

4° LOCKEMANN emploie un procédé analogue ; il détruit par matière organique, par liquéfaction azotosulfurique et calcination en présence de nitrates. Ces tissus sont broyés et chauffés avec quelques centimétriques d'acide nitrique légèrement sulfurique. On ajoute le mélange sulfonitrique par petites quantités, en attendant après chaque addition que les vapeurs blanches aient disparu. Lorsque la masse est brun foncé, on ajoute une solution concentrée de nitrate de potassium et de sodium et on fait évaporer. Ce résidu est porté dans un creuset de platine, où 5 grammes de nitrate de potasse et de soude ont été portés à la fusion. Le produit ainsi obtenu est chauffé avec l'acide sulfurique jusqu'à disparition des vapeurs nitreuses. On laisse refroidir.

B. DESTRUCTION DES MATIÈRES ORGANIQUES PAR L'ACIDE CHLORHYDRIQUE.

Une seule grande méthode employée : la méthode de FRÉSENUS et BABO, qui consiste à faire agir l'acide chlorhydrique sur du chlorate de potasse, de façon à obtenir du chlore naissant qui est un oxydant énergique.

On traite les substances par un tiers d'acide chlorhydrique, de façon à obtenir une bouillie claire. On chauffe en ajoutant de temps en temps une pincée de chlorate de potasse jusqu'à ce que le mélange ne brunisse plus.

L'inconvénient de cette méthode réside dans le fait que les substances ne sont attaquées qu'aux points où arrive le chlorate de potasse et c'est ce qui a amené OCIER à doter cette méthode d'une modification importante qui la rend bien plus efficace.

Modification d'Ogier.

La substance hachée est mélangée intimément à du chlorate de potasse. On fait barboter au sein de la bouillie un courant de gaz chlorhydrique, ce qui permet à toute la substance d'être attaquée par le chlore naissant. Ce procédé n'est pas à proprement parler, un procédé de destruction de la matière organique. Il permet seulement de libérer les métaux et les métalloïdes combinés à cette matière.

Il ne faut pas croire que le chlore transforme l'arsenic en chlorure d'arsenic volatil, car à l'état naissant il agit comme oxydant indirect.

C. PROCÉDÉ A L'ANTIFORMINE.

Ce procédé a été utilisé par FREIFELD pour la destruction des matières organiques de l'urine. On ajoute à 50 centimètres cubes d'urine, 50 centimètres cubes d'antiformine à 50 %. On chauffe au bain-marie jusqu'à réduction de moitié. On acidifie par l'acide sulfurique à 1/7.

D. PROCÉDÉ DE DESTRUCTION PAR L'ACIDE NITRIQUE ET L'EAU OXYGÉNÉE.

C'est la méthode employée par MM. LEULIER et FOUILLOUZE pour le dosage de l'arsenic dans deux médicaments : le novarsénobenzol et le stovarsol. Ces produits sont minéralisés avec l'acide nitrique et l'eau oxygénée à 30 %.

L'arsenic est transformé en arséniate que l'on peut doser au moyen d'une liqueur d'urane.

Méthodes par liquéfaction et distillation de l'arsenic.

SCHLAGDENHAUFEN et PAGEL avaient imaginé un procédé de destruction basé sur la formation de chlorure de chromyle en présence de matières organiques. Ils avaient utilisé cette méthode pour rechercher de l'arsenic dans un mélange de matières organiques contenant beaucoup de glycérine. On ajoute aux matières un mélange de sel marin et de bichromate de potasse, puis de l'acide sulfurique. On condense les produits volatils dans un récipient adapté à la cornue. On retrouve l'arsenic dans le distillat. Il s'est formé du trichlorure d'arsenic qui a distillé et qui s'est décomposé au contact de l'eau du flacon récepteur.

Dans la méthode de SCHNEIDER (1853) les matières sont mélangées d'un excès de NaCl dans une cornue reliée à un réfrigérant et chauffée après addition d'acide sulfurique. L'arsenic est entraîné à l'état d' AsCl_3 et condensé.

Procédé de BÉRAT (1929). L'auteur emploie une macération dans l'acide nitrique, puis addition d'acide sulfurique et permanganate de potasse. Ensuite, il transforme l'acide arsénique en AsCl_3 , qu'il entraîne par un courant d'acide chlorhydrique. Il dose l'anhydride arsénieux formé par l'iode.

Autres procédés de destruction ne rentrant pas dans les catégories précédentes et employés par différents auteurs à propos de la recherche de l'arsenic.

BERTRAND a utilisé, en 1904, la bombe colorimétrique de BERTHÉLOT pour la destruction intégrale des matières organiques sans aucune perte de substances minérales

volatiles. On opère dans de l'oxygène à vingt atmosphères et l'inflammation est assurée par un courant électrique. Ce procédé, excellent mais d'une réalisation délicate, ne permet d'opérer que sur de faibles quantités de matières (4 à 5 grammes).

Procédé de POUCHET. La matière organique est additionnée de 20 % de son poids de bisulfate de potasse et de son poids d'acide nitrique. On chauffe doucement, on obtient une masse charbonneuse qu'on humecte d'acide azotique et que l'on dessèche à nouveau. Les dérivés arsénicaux sont transformés en acide arsénique soluble dans l'eau. On écrase alors la masse charbonneuse et on la fait bouillir avec de l'acide chlorhydrique parfaitement pur.

Electrolyse.

Nous ne ferons que signaler la méthode de BLOXAM qui emploie l'électrolyse. Au pôle négatif, on obtient, lorsque la liqueur contient de l'arsenic, un mélange d'hydrogène et d'hydrogène arsénié. On peut alors soit décomposer ce dernier corps, soit obtenir des taches. Il faut que le composé organique soit transformé en arsenic au minimum ; l'acide arsénique devra donc être réduit au préalable par l'anhydride sulfureux dont l'excès sera éliminé avec soin. Ce procédé est très utilisé en Angleterre.

Méthodes de dosage de l'arsenic.

A. MÉTHODES PONDÉRALES.

1° *A l'Etat de sulfure.* — Dans la solution fortement acidulée par l'acide chlorhydrique, on fait passer un

courant de gaz sulfhydrique à refus. On bonche le flacon; on laisse reposer quelques heures, puis on fait passer un courant de CO^2 pour chasser le gaz sulfhydrique; on recueille le précipité; on le lave, on le dessèche à 105° et on pèse.

2° *A l'état de pyroarséniate de magnésie.* — Avant de précipiter ce métalloïde, il faut s'assurer qu'il existe dans la liqueur à l'état d'acide arsénique, sinon il faut l'oxyder. On ajoute à la liqueur un fort excès d'ammoniaque, puis un léger excès de mixture magnésienne. On laisse reposer pendant douze heures dans un endroit frais. On lave le précipité, on le dessèche d'abord à 100° , puis à 500° , puis au rouge sombre, de façon à décomposer le complexe en pyroarséniate de magnésie. On pèse.

3° *Précipitation par le réactif nitromolybdique.* — A la solution azotique on ajoute du réactif nitromolybdique; on chauffe à 80° - 100° pendant deux ou trois heures. Le précipité, dont la composition n'est pas constante, doit être redissous dans l'ammoniaque précipité à l'état d'arséniate ammoniaco-magnésien et pesé à l'état de pyroarséniate de magnésie.

B. MÉTHODES VOLUMÉTRIQUES.

a) *L'arsenic se trouve sous la forme anhydride arsénieux.*

1° *Dosage par l'iode.* — Sur l'anhydride arsénieux, l'iode, en présence de l'eau, agit comme oxydant indirect en le transformant en acide arsénique.

On fait agir l'iode sur une solution neutre à laquelle on ajoute du bicarbonate de sodium. On ajoute de l'iode

jusqu'à ce que la liqueur devienne colorée par une nouvelle addition d'iode. On peut aussi employer l'empois d'amidon pour noter la fin de la réaction, mais de nombreux auteurs ont constaté que cette addition ne pouvait que fausser les résultats.

2° *Dosage par le permanganate.* — Dans ce cas, on agit en milieu nettement sulfurique et on ajoute du permanganate de potasse jusqu'à coloration rose.

b) *L'arsenic se trouve sous la forme acide arséniqué.*

1° On peut alors doser l'arsenic à l'état arséniate d'urane ; on opère de la même façon que pour les phosphates. On dose par action des sels d'urane sur un arséniate chauffé à l'ébullition en milieu acétique. On peut employer comme indicateur soit le ferrocyanure de potassium (indicateur externe), soit la teinture de cochenille (indicateur interne).

2° *Méthode de Fleury.* — On transforme l'arsenic en arséniate ammoniaco-magnésien que l'on dissout dans l'acide chlorhydrique. On ajoute de l'iodure de potassium ; il y a formation d'iode que l'on titre volumétriquement.

C. MÉTHODES DIAPHANOMÉTRIQUES.

La méthode la plus utilisée est celle de DENIGÈS basée sur le fait que, en solution chlorhydrique, les composés oxygénés de l'arsenic sont réduits par l'acide hypophosphoreux. Le réactif de BOUGAULT est composé d'hypophosphite de soude en solution très fortement chlorhydrique.

Dans des tubes à essais, on verse 1 centimètre cube de réactif de BOUGAULT et 1 centimètre cube de solution d'arséniate de soude contenant au litre des doses croissantes d'arsenic. On chauffe au bain-marie bouillant pendant vingt minutes, et on compare le tube contenant le liquide de la minéralisation avec l'échelle ainsi formée.

D. APPAREIL DE MARSH.

Cet appareil est de forme et de contenance variables suivant les expérimentateurs. Il se compose toujours d'un récipient producteur d'hydrogène naissant dans lequel on a introduit la solution arsénicale à doser et d'un tube de verre chauffé très fortement sur un espace assez restreint pour décomposer l'hydrogène arsénié formé en arsenic métalloïdique qui donnera un anneau que l'on pourra comparer avec une échelle-étalon.

E. AUTRES MÉTHODES DE DOSAGE.

Pour doser l'arsénobenzol dans le sang et dans l'urine, ABELIN emploie une méthode de coloration donnée par la molécule organique de l'arséno. Il est évident que cette méthode entraîne de nombreuses causes d'erreurs car, sitôt introduit dans l'organisme, le médicament est très probablement partiellement détruit. La réaction d'ABELIN est une réaction de coloration. On diazote le salvarsan et on fait agir, en milieu alcalin, la résorcine sur le produit ainsi obtenu. On obtient ainsi une coloration rouge. Cette réaction est très sensible, mais la présence d'antipyrine fausse les résultats.

Une autre méthode, qui a été assez fréquemment employée pour l'étude de l'élimination de l'arsenic par l'urine, est le procédé biologique de Gosio basé sur ce fait que le *Penicilium brevicaulis*,ensemencé sur un bouillon contenant de l'arsenic, dégage une odeur repoussante par formation d'éthylamine. Cette méthode est très sensible, mais sujette à de nombreuses causes d'erreurs.

CHAPITRE III

TECHNIQUE PERSONNELLE.

A. *Destruction des matières organiques.*

B. *Dosage de l'arsenic.*

Technique personnelle.

A. MINÉRALISATION.

Les méthodes de minéralisation que nous avons citées plus haut ont le défaut d'être longues à côté du procédé de LEMATTE, BOINOT et KAHANE qui détruit les matières organiques par oxydation avec l'acide perchlorique et dessiccation de la substance par l'acide sulfurique.

Ces auteurs ont utilisé leur méthode pour doser les différents métalloïdes (phosphore, soufre) (dans ce dernier cas on remplace l'acide sulfurique par l'acide nitrique), puis MM. LEULIER, VELLUZ et GRIFFON ont transformé cette macrométhode en une microtechnique qui leur a donné d'excellents résultats pour minéraliser les tissus animaux dans le but d'y doser le potassium.

Mais pouvait-on généraliser ce procédé et l'utiliser pour le dosage de l'arsenic.

Le Chlore, qui se dégage d'un tel mélange, aurait pu transformer l'arsenic en trichlorure d'arsenic volatil qui aurait échappé au dosage ultérieur de l'élément. FONZES-DIACON signale, en effet, l'inconvénient du procédé de FLANDIN-DANGER ; inconvénient que tous les auteurs ont cherché à éviter en transformant immédiatement l'arsenic au minimum contenu dans les tissus en acide arsénique non volatil et non attaquant par le chlore qui se forme pendant le chauffage, par action de l'acide sulfurique sur les chlorures alcalins qui se trouvent normalement dans tous les tissus. MM. LEULIER et DREYFUSS, dans la thèse de ce dernier, ont recherché si l'arsenic se transformait sous l'action oxydante de l'acide perchlorique en acide arsénique ou si, au contraire, le chlore dégagé pendant la minéralisation s'unissait à ce métalloïde pour donner un composé volatil. Voici ce qu'ils disent à ce propos :

« Nous avons reçu les vapeurs de la destruction dans un tube contenant de l'eau distillée froide, le chlorure d'arsenic se transformant en anhydride arsénieux dans ces conditions. Nous avons recherché l'arsenic à l'aide du réactif d'ENGEL-BOUGAULT. Alors qu'aucune trace du métalloïde n'était décelée dans ce milieu, au contraire nous avons obtenu un abondant précipité d'arsenic métalloïdique dans le liquide résiduel de la destruction. Au moyen du réactif nitromolybdique, nous avons pu facilement nous convaincre que l'arsenic était passé à l'état d'acide arsénique.

Réactif.

Nous avons employé le réactif dans les proportions indiquées par les auteurs, c'est-à-dire :

Acide sulfurique pur Poulenc.....	35 cc.
Acide perchlorique pur Poulenc.....	65 cc.

Il est inutile de dire qu'à de très nombreuses reprises nous avons contrôlé nos réactifs à l'aide de l'appareil de CRIBIER, pour nous assurer de l'absence de l'arsenic.

Technique.

Nous avons employé la même technique pour le sang et pour l'urine, en employant des modifications de détail que voici :

Sang.

Nous avons mesuré exactement 5 centimètres cubes de sang que nous avons introduit dans un matras en pyrex de 90 centimètres cubes environ, contenant quelques billes de verre. Puis nous avons ajouté 5 centimètres cubes du réactif de LEMATTE, BOINOT et KAHANE. A ce moment nous avons vu le sang brunir, nous avons agité pour bien mélanger les liquides. Puis nous avons placé le matras sur une toile d'amiante que nous avons chauffée très doucement à l'aide de la veilleuse d'un bec Bunsen et nous avons remué fréquemment pour éviter la chauffe d'un seul point et la décomposition de l'acide perchlorique avec déflagration et perte de liquide. Puis, lorsque l'ébullition a commencé, nous avons chauffé plus fort jusqu'à évaporation de la moitié environ. A ce mo-

ment-là le liquide de destruction mousse abondamment et il est préférable d'arrêter la flamme pendant quelques instants. On rechauffe ensuite jusqu'à décoloration du liquide.

Il arrive, quelquefois, qu'après refroidissement le liquide se transforme en une masse cristalline très soluble dans l'eau. Il suffit alors d'ajouter un peu d'eau, de recueillir le liquide obtenu et de rincer le matras de façon à obtenir environ 10 centimètres cubes de liquide que l'on introduira dans l'appareil de CRIBIER.

Urine.

L'urine contient beaucoup moins de substances organiques que le sang ; de plus la plupart de ces substances sont facilement hydrolysables et minéralisables ; aussi nous avons utilisé seulement 2 centimètres cubes du réactif de LEMATTE pour 10 centimètres cubes d'urine.

Au moment de l'addition du réactif, l'urine prend une couleur rouge foncée. Il faut chauffer doucement, puis plus fortement depuis l'ébullition jusqu'au début de la mousse. A ce moment-là ralentir la chauffe jusqu'à disparition de la mousse et formation d'un groudron noir. Chauffer alors jusqu'à décoloration complète et continuer comme il a été dit pour le sang.

B. DOSAGE DE L'ARSENIC.

Pour nos recherches nous avons employé la méthode de GUTZEIT et beaucoup plus connue maintenant sous le nom de méthode de CRIBIER. MAYENÇON et BERGERET

avaient, en 1874, proposé un procédé basé sur le principe suivant :

1° Production d'hydrogène arsénié comme dans l'appareil de MARSH ;

2° Obtention par l'action de cet hydrogène arsénié sur du papier au chlorure mercurique d'une coloration orangée ou brune suivant les quantités d'arsenic.

CRIBIER, en 1921, apporta à cette méthode des modifications qui en font maintenant un procédé de choix qui a été adopté par les pharmacopées américaines et anglaises avec un seul changement (remplacement du bichlorure de mercure par le bibromure). D'ailleurs CRIBIER n'a trouvé aucune amélioration avec ce changement.

Les trois buts que s'était proposés CRIBIER sont les suivants :

1° Obtenir sur la bande une coloration stable ;

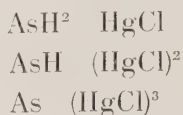
2° Eliminer toute cause d'erreur due à une action éventuelle d'hydrogène phosphoré, sulfuré ou antimonié, et rendre ainsi la réaction spécifique de l'arsenic ;

3° Permettre une appréciation quantitative.

Auparavant TREADWELL et COMMENT faisaient réagir de l'hydrogène arsénié sur du nitrate d'argent et comparaient la coloration produite avec une échelle colorimétrique qui, malheureusement, doit toujours être faite au moment même car la coloration ne dure pas longtemps.

On peut doser l'arsenic presque aussi exactement et beaucoup plus commodément, d'après HEFTI et SANGER, en faisant réagir l'hydrogène arsénié sur du papier au sublimé, mais les taches perdent leur couleur même à l'obscurité. On ne sait pas au juste ce qui se forme dans

l'action du bichlorure sur l'hydrogène arsénié. PARTHEIL et AMORT admettent qu'il se fait un complexe :



Mais CRIBIER prétend « qu'un composé unique se formerait dont l'accumulation croissante à la surface donnerait à la tache une coloration de plus en plus foncée. »

Ces appareils producteurs d'hydrogène arsénié sont nombreux et les premiers expérimentateurs coiffaient simplement l'orifice du flacon avec la feuille de papier au sublimé ; cette méthode était plutôt qualitative et n'avait de véritable valeur que si elle était négative lorsque le papier restait blanc car la tache n'était pas spécifique de l'arsenic. Le plus gros écueil à éviter était la présence fréquente d'hydrogène sulfuré qui tachait le papier.

Plus tard, SANGER et BLACK cherchèrent à rendre quantitative cette méthode en employant des bandes-étalons.

Mais il y avait encore de gros inconvénients à la méthode.

Tout d'abord les colorations ne sont pas comparables suivant qu'on dose des arsénites ou des arséniates ; l'hydrogène arsénié se dégage plus lentement des arséniates que des arsénites et il donne avec les premiers une bande courte et foncée tandis qu'avec les arsénites la bande est pâle et plus allongée par suite de la rapidité du dégagement. Aussi la pharmacopée américaine recommande-t-elle de faire passer dans la liqueur un courant d'anhydride sulfureux qui, dans le cas des arséniates, trans-

forme tout en arsénites. Mais c'est là une manipulation très longue.

CRIBIER a pensé « qu'il était plus facile, dit-il, pour atteindre notre but de transformer les arsénites en arséniates. L'oxydant qui nous a permis d'obtenir d'une façon réellement pratique cette transformation est le permanganate de potasse ; à froid et instantanément, en milieu acide ou alcalin, il transforme l'acide arsénieux en acide arsénique et en même temps, ce qui n'était pas moins intéressant à notre point de vue, son action s'exerce sur tous les composés d'oxydation inférieurs du soufre et du phosphore qu'il transforme en sulfates et phosphates non réductibles à froid par l'hydrogène naissant ; nous avons ainsi le moyen le plus simple d'atteindre du même coup deux des résultats que nous nous proposons. »

Mais ce n'est pas là le seul mérite de CRIBIER que d'avoir éliminé l'hydrogène sulfuré et phosphoré ; il allait encore mieux faire en trouvant le moyen de stabiliser les taches obtenues.

En effet, la coloration était excessivement instable, la lumière, la chaleur et l'humidité effaçaient complètement la tache assez rapidement, d'où impossibilité de construire une échelle étalon. Déjà, en Angleterre et en Amérique, on s'était préoccupé de la fixation de cette coloration.

BIRD, avec l'acide chlorhydrique obtient une coloration rouge ; avec l'ammoniaque la place primitivement colorée en rouge devient noire et, pour la conserver plus longtemps, il l'enferme dans un tube à essais contenant de la chaux en poudre.

SANGER, en faisant réagir le chlorure d'or, obtenait une teinte pourpre.

Tous ces essais n'aboutissaient pas, cependant, à une stabilité bien plus grande. CRIBIER a employé le premier une solution d'iodure de potassium dans laquelle on plonge la bande. L'iodure agit à la façon des fixateurs utilisés en photographie et LÉONARDON a constaté qu'après deux ans, il n'y avait qu'une légère atténuation des bandes de 0 mm. 001 et 0 mm. 002. Aux endroits de la bande où le chlorure mercurique n'a pas été touché par l'hydrogène arsénié, il y a d'abord formation d'iodure mercurique rouge et insoluble dans l'eau mais soluble dans un excès d'iodure de potassium avec formation d'iodo-mercure de potassium incolore et soluble.

Mais aux endroits touchés par l'arsenic il y a changement de la couleur de la tache. CRIBIER a essayé d'identifier le corps formé et il écrit, à ce propos, les lignes suivantes :

« La réaction de l'iodure de potassium sur le ou les composés jaunes primitifs aboutit à la mise en liberté de mercure métallique, parfaitement visible à la loupe en très fins globules brillants au milieu d'une poudre brun foncé et identifiable par son effet sur un objet en or. Son existence peut s'expliquer par l'action de l'iodure de potassium sur le groupe $HgCl$ du ou des composés primitifs avec formation de mercure d'une part et de biiodure d'autre part, soluble dans l'excès d'iodure à l'état d'iodomercure.

« L'action de l'iodure sur l'arsenic du composé est moins nette. Si on traite le mélange du mercure métallique et

du corps brun par une lessive de soude, on obtient d'une part une solution incolore et d'autre part des globules de mercure recouverts d'une fine poussière grise.

« La solution sodique renferme de l'iode et de l'arsenic en proportions variables. Elle ne renferme pas de mercure. Le résidu, non soluble dans la soude, est entièrement soluble dans l'acide azotique avec dégagement de vapeurs nitreuses. La solution azotique renferme des proportions variables d'arsenic et de mercure. »

L'appareil primitif de CRIBIER se compose d'un flacon de 150 à large ouverture fermée par un bouchon en liège traversé par un tube de 30 centimètres dont l'extrémité inférieure dépasse de 4 à 5 centimètres la face inférieure du bouchon. La pointe de ce tube est effilée et à quelques centimètres (CRIBIER indique 2 cent. 5) l'on pratique à la lime une petite ouverture latérale qui permet l'échappement des gaz tandis que l'eau, entraînée par l'hydrogène et condensée vers le bouchon, retombe par l'ouverture terminale.

En 1924, LÉONARDON, pour doser l'arsenic dans les eaux minérales, a substitué à l'appareil de CRIBIER un appareil tout en verre.

Nous avons fait fabriquer, par M. BEYER, verrier, 23, rue Ternois, à Lyon, des appareils correspondants à celui indiqué par LÉONARDON.

Cet appareil se compose d'un flacon de 90 centimètres cubes, muni d'un bouchon à l'émeri, ce qui offre plusieurs avantages :

- 1° Il est tout d'abord inattaquable par les acides ;
- 2° Il possède une fermeture hermétique.

Ce bouchon est creux et terminé par une partie renflée dont le principal rôle est d'aider à la condensation des vapeurs d'eau entraînées par le courant l'hydrogène.

Ce bouchon est traversé par un tube de 30 centimètres de longueur et de 5 millimètres de diamètre et qui est établi exactement suivant les données de CRIBIER.

La condensation, même avec ce système, n'est pas suffisante et le gaz qui pénètre dans le tube est trop humide ce qui diminue la largeur de la tache. On évite cet inconvénient en introduisant dans le tube un rouleau de papier filtre de 4 centimètres sur 10. On roule cette feuille autour d'un fil de laiton et on la pousse jusqu'à ce que la partie inférieure du rouleau soit légèrement au-dessus du point de rencontre du tube et du bouchon. Il faut maintenir une distance d'au moins 2 centimètres entre sa partie supérieure et la partie inférieure de la bande de papier sensibilisé.

Les bandes doivent être exactement de la même largeur que le tube. Il faut qu'elles occupent complètement le diamètre de ce tube et qu'elles soient bien planes de façon que le tube soit divisé en deux parties égales.

Autrefois le papier que l'on employait était du papier filtre, mais, depuis SANGER et BLACK et CRIBIER, il est préférable d'employer du papier Whatman qui est moins souple et qu'il est plus facile d'introduire convenablement dans le tube.

Nous avons utilisé ce papier en le découpant en rectangles de 15 sur 18 et en suivant la technique suivante : faire une solution à 5 % de sublimé dans l'eau distillée chaude, la filtrer au coton, la verser dans une cuvette où l'on aura préalablement disposé les feuilles de papier.



Laisser environ dix minutes, puis s'assurer qu'il n'y a pas de bulles d'air qui empêchent l'imprégnation par le sublimé, car si, par hasard, une bulle se trouvait à l'endroit où l'hydrogène arsénié aurait agi, celui-ci n'aurait pas été fixé et la bande aurait une longueur absolument fausse. Donc chasser les bulles et retremper le papier dans la solution jusqu'à ce que toute la surface soit uniformément mouillée. Sécher à l'abri de la lumière. Conserver à l'obscurité en plaçant les feuilles entre les pages d'un livre. Découper en bande de 5 millimètres au moment du besoin.

Solution arsénicale type.

Nous avons pris de l'anhydride arsénieux ordinaire que nous avons sublimé par deux fois et desséché ; nous en avons pesé 1 gr. 33, ce qui correspond à 1 gramme d'arsenic métalloïdique, nous avons dissous cette quantité dans un litre d'eau et, avec cette solution au millième, nous avons procédé par dilution pour établir une échelle à laquelle nous pourrions comparer nos différents résultats.

Longueurs des bandes de l'échelle-étalon.

0 mgr. 2	51 mm.	0 mgr. 01	13 mm.
0 mgr. 1	44 mm.	0 mgr. 008	10 mm. 5
0 mgr. 08	33 mm.	0 mgr. 007	8 mm.
0 mgr. 07	30 mm.	0 mgr. 005	6 mm.
0 mgr. 06	26 mm.	0 mgr. 004	5 mm.
0 mgr. 05	24 mm.	0 mgr. 002	3 mm.
0 mgr. 04	21 mm.	0 mgr. 001	2 mm.
0 mgr. 03	20 mm.	0 mgr. 0005	1 mm.
0 mgr. 02	17 mm.	0 mgr. 0001	0 mm. 5

Mode opératoire.

1° Introduire dans le tube le rouleau de papier-filtre et la bande de papier sensibilisé.

2° Verser dans le flacon le liquide provenant de la minéralisation, puis 60 centimètres cubes d'acide sulfurique au 1/5^{me} (que l'on prépare en versant lentement 100 grammes d'acide dans 300 à 400 centimètres cubes d'eau, en laissant refroidir et en complétant à 500 centimètres cubes).

3° Verser goutte à goutte du permanganate de potasse à 1 % jusqu'à coloration rose ; décolorer par une trace d'eau oxygénée diluée.

4° Ajouter alors 8 grammes de zinc et boucher rapidement.

5° Transporter l'appareil dans un cristalliseur plein d'eau de façon à empêcher l'échauffement, ce qui donnerait une tache plus longue. Laisser dégager à l'obscurité pendant au moins six heures.

Au bout de ce laps de temps, tout le zinc a été ordinairement attaqué ; s'il en reste encore, attendre que le dégagement d'hydrogène soit complètement terminé.

6° Tremper la bande dans une solution d'iodure de potassium à 10 % et laisser une dizaine de minutes jusqu'à ce que l'iodure rouge de mercure formé se soit complètement dissous.

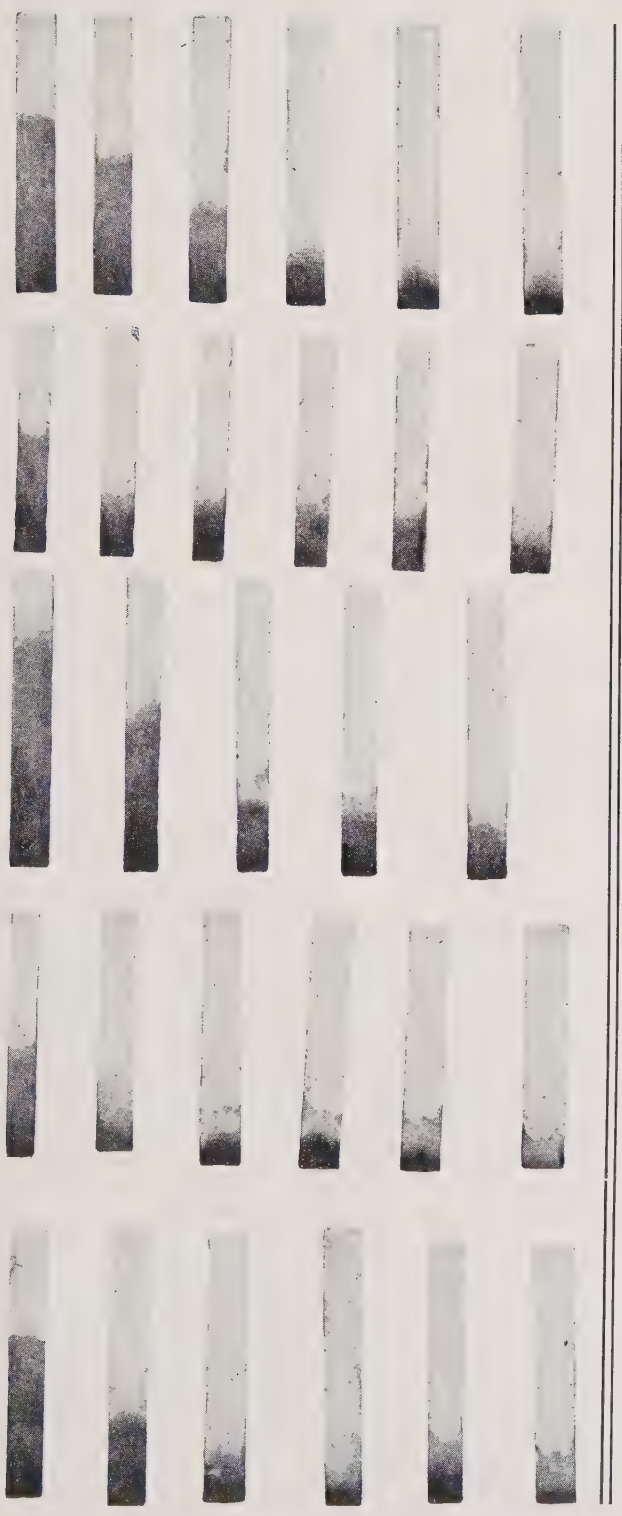
7° Laver et sécher entre deux papiers-filtres.

Il est inutile de rappeler qu'il est absolument indispensable d'employer des produits très purs, Nous nous som-

mes adressés à la Maison Poulenc pour avoir de l'acide sulfurique et du zinc, ceux-ci étant ordinairement souillés de quantité notable d'arsenic.

L'acide sulfurique utilisé est l'acide pur procédé BERTRAND, exempt d'arsenic et le zinc est le zinc pur distillé exempt de fer et d'arsenic. D'ailleurs, à différentes reprises, nous avons vérifié nos réactifs et nous n'avons trouvé que deux fois une tache absolument négligeable alors que très souvent le papier restait absolument blanc.

Nous avons enregistré dans le tableau suivant les résultats de nos recherches :



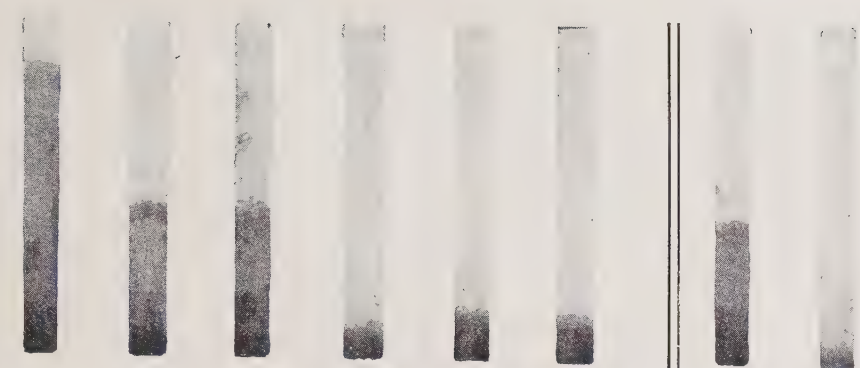
1

2

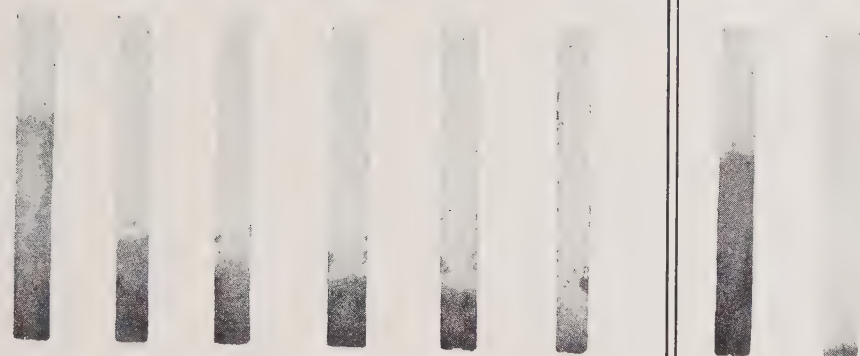
3

4

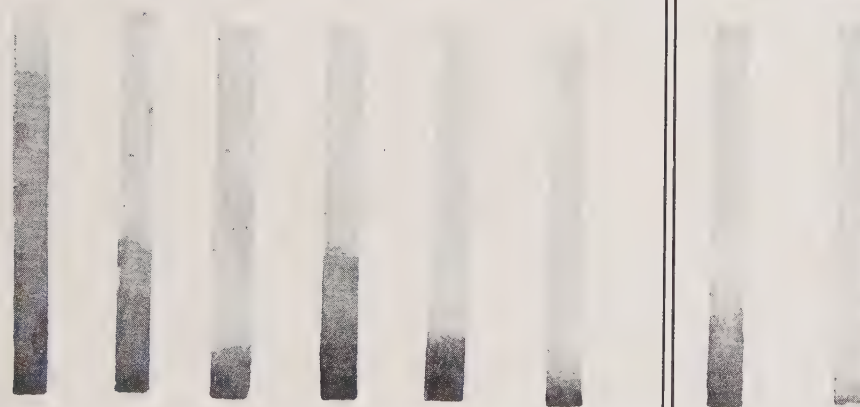
5



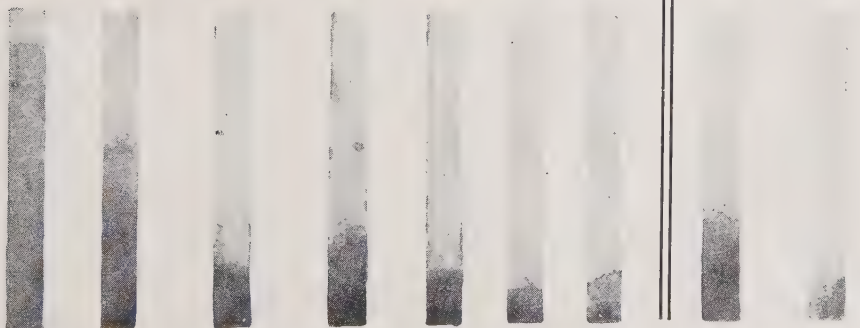
6



7



8



9

L'on s'aperçoit à l'examen des photographies et du tableau que l'élimination de l'arsenic se fait très rapidement et qu'elle est maxima dès la deuxième heure qui suit l'injection. La quantité du métalloïde éliminé décroît progressivement pour se maintenir à un niveau constant pendant les trois ou quatre jours qui suivent l'injection.

Pour le sang, si les quantités d'arsenic retrouvé sont appréciables au bout de trois heures, elles deviennent négligeables au bout de vingt-quatre heures.

D'autre part, pour les mêmes doses d'arsenic, on ne retrouve pas chez deux malades différents, au bout du même temps, la même quantité d'arsenic éliminé, chaque sujet a sa courbe d'élimination personnelle et l'on ne peut pas établir de moyenne.

•

CHAPITRE IV

MODIFICATIONS CHIMIQUES DU SANG SOUS L'INFLUENCE DU 914 ADMINISTRÉ EN INJECTIONS INTRAVEINEUSES.

GLYCÉMIE.

De très nombreux auteurs se sont attachés à l'étude de la glycémie chez les syphilitiques non traités et, à ce sujet, bon nombre de théories ont été élaborées que nous citerons très brièvement. Bien plus rares sont les recherches sur les variations de la glycémie avant et après traitement et nous n'avons trouvé que bien peu de travaux se rattachant à cette question.

CROSTI a observé cent cas de syphilis à évolution banale. Il a observé, dans 30 % des cas, une glycémie oscillant entre 1 gr. 11 et 1 gr. 31 %. Il fait remarquer que l'hyperglycémie peut exister chez des syphilitiques qui présentent des désordres hépatiques. Le traitement antisiphilitique abaisse la glycémie à jeun ainsi que les courbes anormales de glycémie alimentaire. La glycémie à jeun peut être augmentée dans les cas où le traitement

est mal toléré. L'auteur ne trouve aucun rapport entre la glycémie et la glycosurie.

SCHULMANN a pratiqué un très grand nombre de dosages de sucre du sang chez des syphilitiques aux divers stades de la maladie. Dans un très intéressant travail il résume les idées des différents auteurs sur le sucre du sang des syphilitiques. Voici quelques-unes de ses références : « Fournier a jadis écrit que le diabète sucré est sûrement lié à la syphilis car on le rencontre trop souvent en relation avec elle pour qu'il n'y ait pas entre eux un certain lien pathogénique.

« PINARD, dans l'origine syphilitique du diabète, montre la fréquence des cas.

« Marcel LABBÉ et TOUFFLET soutiennent que dans l'immense majorité des cas, la syphilis n'a aucun rôle dans la genèse du diabète. On peut comprendre de deux manières le rôle de la syphilis dans le diabète :

« 1° Le tréponème peut provoquer des lésions anatomiques du foie, du pancréas, du système nerveux ou des glandes vasculaires sanguines.

« 2° Il peut créer des lésions chimiques, biologiques portant sur les humeurs.

« DICK trouve une légère augmentation neuf fois sur douze. MENNEISHEIMER enregistre les statistiques de 86 cas. Syphilis primaire, de 0,56 à 1,04 ; syphilis secondaire, 12 normaux ; 17 hyperglycémiques. L'auteur a examiné 96 cas par le Folin et Wu. Chez les syphilitiques primaires, il a trouvé une moyenne de 0,98, c'est-à-dire une glycémie normale. Chez les syphilitiques secondaires, il a noté une légère augmentation.

NEUMARK et TSCHATCHKOWSKA font la même consta-

tation. L'hyperglycémie des syphilitiques secondaires disparaît au cours du traitement. Ils ont trouvé aussi souvent une hypoglycémie qui cède au traitement. L'injection intraveineuse de salvarsan (0,45) détermine un choc qui s'accompagne de variations passagères de la teneur en sucre. D'après ces auteurs, les troubles ne dépendent pas du foie, mais bien plutôt d'une irritation du système nerveux végétatif.

De plus, de nombreux travaux ont été faits sur les modifications apportées à la fonction glycogénique du foie sous l'influence d'un traitement arsenical.

En 1865, SAIKOWSKY confirmait le fait, déjà observé par FRERICH, à savoir la diminution considérable et même la disparition complète du glycogène dans le foie par l'empoisonnement arsenical.

ROSENBAUM, en 1868, constatait dans le même mode d'empoisonnement l'absence de glycogène dans le foie. CLITTENDEN et BLAKE, en 1890, n'obtenaient pas dans des expériences analogues des résultats concordants.

CUSHING, en 1924, et PADERY, en 1926, admettaient à la suite d'expériences d'intoxication par l'arsenic la disparition complète du glycogène.

D'autre part, le foie, dans ce même empoisonnement, ne peut plus fixer le sucre injecté dans le sang.

Quelques auteurs (BAILEY et Mac KAY, en 1920, MASSON, en 1925), admettaient une glycémie normale à jeun au cours des accidents hépatiques arsénicaux et des ictères arsénobenzoliques.

Au point de vue expérimental, ROSENBAUM (en 1878), n'a vu aucune variation de la glycémie au cours des empoisonnements par l'arsenic.

En 1926, PADERI notait une hyperglycémie assez marquée chez des lapins après injection de 15 centimètres cubes de liqueur de FOWLER.

VAUTHEY, en 1927, a fait des injections d'arsenic sous différentes formes et à dose toxique. Il a constaté « une chute marquée du taux de la glycémie à jeun, diminution moyenne de 50 % avec le cacodylate, de 40 % avec le 914 et l'anhydride arsénieux. Ces variations sont constantes, de même sens et d'intensité à peu près égales.

Mais lorsqu'il n'a injecté que des doses thérapeutiques, ce même auteur a trouvé que « les variations de la glycémie se sont produites dans des sens différents et avec une intensité variable suivant les diverses formes utilisées », avec le cacodylate il constatait une augmentation nette, avec le néo une augmentation beaucoup moins nette.

GRANDPIERRE (1928) constate qu'après injection d'eau de la Bourboule, il y a une augmentation très faible de la glycémie.

LIESERMANN (1927), après plusieurs expériences sur l'homme et le chien ne remarque aucune influence du néo sur la variation du sucre du sang.

Nous avons utilisé pour le dosage du sucre dans le sang la méthode de FONTÈS et THIVOLLE, dont le principe est le suivant. Réduction par le sucre de la liqueur de FEHLING. Transformation sous l'influence de l'oxydule cuivreux, du réactif phosphomolybdique en sous-oxydes de molybdène colorés en bleu et titrage par le permanganate de potasse.

Voici les chiffres que nous avons trouvés :

Avant	Après.	Avant.	Après.
1,12	0,98	1,06	0,79
1,08	1,32	1,12	1,07
1,23	1,12	1,26	1,24
1,30	1,22	1,08	0,96
0,86	0,98	1,46	1,72
0,98	1,05	1,26	1,05
1,08	1,00	1,26	0,88
0,92	0,78	1,30	0,98
1,18	1,06	1,10	1,06
1,24	1,16	1,26	1,38
0,96	1,06		

Ces chiffres ne permettent guère de tirer une conclusion n'admettant pas d'exceptions. Cependant, on peut admettre que le sucre sanguin ne subit pas de variations notables dans la plupart des cas étudiés par nous. En effet, dans deux cas seulement, une diminution nette a été constatée, 0,88 au lieu de 1,26 et 0,79 au lieu de 1,06.

URÉE DU SANG.

Ces expériences portant sur la variation de l'urée, après emploi d'arsénobenzol, ont été assez nombreuses ces dernières années au cours des traitements ou des intoxications par l'arsenic sous forme de composés organiques.

SICARD, HAGUENEAU et KUDEL'SKY, en 1919, constataient une augmentation de l'azotémie jusqu'à 1 gr. 10 chez des malades soumis à la médication novarsénobenzolique.

sans que ceux-ci présentent d'ailleurs des troubles de la fonction rénale.

En 1920, SICARD trouvait une azotémie transitoire au cours des traitements par les arsenicaux. Il semble donc que l'arsenic introduit dans l'organisme provoque une petite azotémie.

MAY, KAPLAN et BOLGERT signalent un cas de néphrite aiguë arsénobenzolique, complication d'ailleurs exceptionnelle, chez une femme ayant reçu deux injections de 0,15, puis une injection de 0,30 de néo. Cette néphrite s'accompagna d'une azotémie élevée (5 gr. 26) et le taux de l'urée ne rétrocéda que lentement; la malade fit de la rétention chlorurée.

L'azotémie post-arsénobenzolique ne dépend donc pas d'une hypochlorurémie. C'est un trouble rénal qui s'oppose par sa rareté à la néphrite mercurielle et qui semble par contre présenter des analogies avec les accidents des chocs anaphylactiques.

TECHNIQUE.

Dosage de l'urée.

Nous avons employé la méthode classique à l'hypobromite en prenant les précautions habituelles (comparaison avec une solution type d'urée).

Cette méthode a pour elle un grand mérite, c'est d'être très rapide. Mais de nombreux auteurs l'ont critiquée. En effet, l'hypobromite attaque l'urée, plus une certaine quantité de corps azotés qui se trouvent dans le sang (acide urique, créatinine, purine). La méthode devrait être forcément inexacte. Mais plusieurs auteurs se sont

occupés de la question et ont comparé le procédé à l'hypobromite avec d'autres méthodes qui ne dosent que l'urée (la méthode la plus exacte est celle au xanthydrol), CHABANIER trouve des résultats très approchés.

SCHMID, en 1923, est du même avis. Puis AMBARD et SCHMID ont comparé le dosage à l'hypobromite avec le procédé à l'uréase couramment employé aux Etats-Unis. Les résultats trouvés concordent à 2 ou 3 % près, comme on peut le remarquer avec les chiffres ci-dessous :

	Hypobromite	Uréase
1.	0,326	0,331
2.	0,331	0,32
3.	0,214	0,203
4.	0,225	0,299

Voici les résultats de nos analyses :

Avant.	Après.	Avant.	Après.
0,40	0,585	0,31	0,38
0,35	0,54	0,42	0,48
0,55	0,38	0,38	0,45
0,33	0,45	0,36	0,32
0,35	0,31	0,37	0,34
0,28	0,30	0,30	0,36
0,28	0,34	0,30	0,27
0,37	0,44	0,39	0,38
0,36	0,40	0,40	0,42
0,38	0,36	0,28	0,31
0,47	0,45		

Là encore des conclusions fermes sont impossibles à tirer de nos chiffres. L'augmentation du taux uréique sanguin n'est pas de règle après injection de néosalvar-

san et les chiffres restent très voisins avant et après. Cependant, chez quelques sujets (3) nous avons noté une élévation notable.

CHOLESTÉRINE.

La cholestérine existe normalement dans tous les tissus et plus spécialement dans le cerveau et les nerfs. Dans le sang, elle se trouve ou libre ou combinée. Dans les globules, elle existe presque uniquement à l'état libre; dans le sérum, le quart est à l'état libre, le reste est combiné aux acides gras. GRIGAUT s'est beaucoup occupé du dosage de ce corps et il a trouvé comme taux normal de 1,30 à 1,80 par litre. D'ailleurs, cette valeur est variable d'après l'alimentation, les médicaments, les poisons, etc.

M. le Professeur P. MANCEAU a remarqué que, sous l'influence du chloroforme et du protoxyde d'azote, il y aurait abaissement considérable de cholestérine et de lécithines dans les capsules surrénales, si on rapporte les résultats au kilogramme d'organes frais.

MM. MOURIQUAND et LEULIER ont établi que l'intoxication par l'hydrogène arsénié n'a pas d'influence sur la répartition de la cholestérine dans les organes du cobaye; le sang, en particulier, conserve sa teneur normale.

GAVRILA et HANGANUTZ (1928) ont noté chez les syphilitiques, des taux supérieurs à 2 grammes %, mais cela n'est vrai que pour les syphilitiques anciens.

D'autres auteurs (O. BLATT) ont trouvé, dans la syphilis primaire 25 % de cholestérinémie légèrement inférieure à la normale, le reste étant normal. Le traitement ramènerait le taux à la normale.

Pour le dosage, nous avons utilisé le procédé de GRIGAUT, basé sur la réaction de LIEBERMANN : coloration verte en présence d'anhydride acétique et d'acide sulfurique.

Avant.	Après.	Avant.	Après.
1,40	1,40	1,40	1,25
1,50	2,10	1,60	1,60
1,30	1,50	1,50	1,40
1,40	1,30	1,30	1,05
1,50	1,80	1,60	1,60
1,40	1,60	1,36	1,50
1,80	1,60	1,50	1,80

Il est impossible de trouver dans ces chiffres un indice d'un trouble du métabolisme du cholestérol. comme pour les déterminations précédentes, nos chiffres varient tantôt en plus, tantôt en moins et cela interdit toute conclusion nette.

CHAPITRE V

MODIFICATIONS CHIMIQUES DE L'URINE SOUS L'INFLUENCE DU 914 ADMINISTRÉ EN INJECTIONS INTRAVEINEUSES

Il est reconnu depuis longtemps que le novarsénobenzol se localise principalement dans le foie et qu'il est capable, lorsque cet organe est déficient, de produire des ictères. Aussi nous avons pensé qu'il serait intéressant de rechercher et de doser dans l'urine certains éléments qui pourraient varier sous l'influence des injections intraveineuses.

Notre travail a porté principalement sur le dosage de l'urée, le calcul du coefficient de Maillard, la recherche des pigments et des acides biliaires ; à cette série d'investigation, nous avons ajouté, quand la quantité d'urine a été suffisante, le dosage des chlorures, des phosphates et de l'acide urique.

URÉE. AMMONIAQUE. COEFFICIENT DE MAILLARD.

Une des principales fonctions du foie étant la fonction uréogénique, il était logique de chercher à évaluer son

rendement physiologique en établissant des rapports entre le taux de l'urée d'une part et celui des substances azotées n'ayant pas été transformées en urée de l'autre.

Le premier rapport utilisé est le coefficient azoturique:

$$\frac{\text{Azote urée}}{\text{Azote total}}$$

RIESSINGER indique les raisons pour lesquelles ce coefficient a été abandonné. Il dit « qu'on peut soulever contre cette valeur des critiques de plusieurs ordres : 1° D'ordre technique, car s'il est maintenant facile, grâce au xanthidrol et à l'hypobromite bien utilisé, de faire un dosage d'urée précis, il n'en est pas de même pour celui de l'azote total, ce dernier est toujours délicat, les erreurs par défaut sont fréquentes et surtout dans les urines chargées en glucose; 2° d'ordre physiologique pour deux raisons : d'abord les variations alimentaires sont telles qu'elles atteignent le taux de variations pathologiques. Ensuite le taux de l'azote total englobe des substances qui, en totalité, ne peuvent intervenir à l'origine de l'urée, comme les nucléo-protéines, la créatinine, etc. »

En 1909, MAILLARD proposa un nouveau coefficient, qu'il appela le rapport d'imperfection uréologique du foie, qui s'écrit :

$$\frac{\text{Azote ammoniacal}}{\text{Azote uréique} + \text{Azote ammoniacal}}$$

De ce fait, il élimine les purines et la créatinine qui intervenaient dans le précédent rapport.

LANZENBERG a montré que l'ammoniaque non transfor-

mée en urée a été fixée par les acides existant dans le milieu intérieur pour maintenir le taux de la réserve alcaline. Le coefficient de MAILLARD devient donc un coefficient d'acidose et il s'exprime ainsi :

$$\frac{\text{Azote ammoniacal} + \text{Azote aminé}}{\text{Azote uréique} + \text{Azote ammoniacal} + \text{Azote aminé}}.$$

Plus tard, DERRIEN et CLOGNE ont défini plus simplement ce rapport et en ont fait le coefficient :

$$\frac{\text{Azote formol}}{\text{Azote hypobromite}}.$$

Ce coefficient de MAILLARD donne-t-il bien le reflet du fonctionnement de la cellule hépatique ?

Depuis 1921, deux théories mettent en valeur des arguments en faveur d'hypothèses tout à fait différentes.

1° Théorie hépatique.

Nous sommes conduits à ce problème : le foie transforme-t-il l'ammoniaque en urée ? La réponse n'est pas douteuse. Il suffit de faire ingérer des sels ammoniacaux à un animal pour voir augmenter la proportion de l'urée urinaire. Mais pour que l'expérience réussisse, il faut employer un sel ammoniacal à acide carbonique ou organique. Le chlorure d'ammonium traverse l'organisme sans se décomposer.

PAULOW et HENCKI extirpent le foie à un chien, après avoir pratiqué une anastomose porto-cave. La survie ne dépasse pas quelques heures, mais elle est suffisante pour qu'on puisse constater une diminution de l'urée dans le sang et une augmentation de l'ammoniaque.

NEBELTHAU démontre le même fait avec des grenouil-

les. Il leur enlève le foie et voit que le taux de l'ammoniaque dans l'urine monte de 0,0054 à 0,0122 %.

2° Théorie rénale.

Au cours des états morbides qui atteignent le foie et le rein, un excès d'acide se produit dans l'organisme. C'est l'acidose. L'ammoniaque sert, alors, à neutraliser les acides ; loin de constituer un corps dangereux, elle joue un rôle utile. Pendant la traversée du rein, une dissociation se produit, une certaine quantité de sels ammoniacaux est décomposée ; les acides mis en liberté passent dans l'urine et l'ammoniaque reste dans l'organisme pour neutraliser un nouvel excès d'acide. Mais au niveau des tubes urinifères les acides se combinent avec l'urée qui est alors hydrolysée et c'est ainsi que l'on retrouve de l'ammoniaque dans l'urine.

En 1921, NASH et BENEDICT appuyèrent cette théorie des constatations suivantes :

1° L'ammoniaque n'existe dans le sang qu'à l'état de traces ; 2° Le sang de la veine rénale est plus riche en ammoniaque que le sang de l'artère rénale.

AMBARD et SCHMID, en 1922, démontrent que l'ammoniaque diminue simplement par l'administration de 12 grammes de bicarbonate de soude.

Si l'on admet cette deuxième théorie, les rapports précédents perdent toute leur valeur comme mode d'exploration fonctionnelle hépatique, mais si l'on s'appuie sur les constatations chimiques faites au cours des grandes insuffisances hépatiques, on s'aperçoit que le coefficient de Maillard s'élève en proportion de la gravité de l'atteinte du foie. D'ailleurs, LABBÉ rapproche l'insuffisance

hépatique de l'acidose et l'ammoniurie n'est ainsi qu'une conséquence secondaire de l'insuffisance hépatique.

D'ailleurs, MM. MOURIQUAND, LEULIER, SIMÉON et FINCK se sont demandé si l'ammoniurie était une réaction de défense contre l'acidose. Ils ont fait ingérer à des cobayes inanitiés du bicarbonate de soude et ils ont comparé les éliminations de sels ammoniacaux fournis par ces cobayes avec d'autres cobayes inanitiés à l'eau simple ; ils font remarquer que « le cobaye inanitié n'élimine pas plus d'ammoniaque que le cobaye normal, et le rapport de l'azote titrable au formol à l'azote titré à l'hypobromite va en décroissant, bien que l'urine prenne une réaction acide... D'autre part, les cobayes recevant des doses considérables de bicarbonate de soude par rapport à leur poids, donnent des résultats comparables.

JUNG et BOURGEOIS, en 1928, ont analysé l'urine de chiens soumis au traitement novarsénobenzolique. Voici ce qu'ils disent à ce sujet : « Si les effets bienfaisants du cacodylate de soude dans les maladies accompagnées d'une dénutrition intense sont bien connus depuis les travaux d'Armand GAUTIER, l'action des arsénicaux sur la nutrition du sujet normal est demeurée fort obscure et a prêté à des opinions souvent contradictoires. SCHMIDT, G. SÉE, LOLLLOT, RABUTEAU, etc., trouvent l'urée diminuée par les doses thérapeutiques, alors que SABELIN, KOSSEL, BERG, etc., n'observent aucune modification avec les doses faibles, mais notent un accroissement sensible avec les doses fortes.

Utilisant ensuite l'arsénite de potassium ou de sodium, A. ROBIN et M. BINET obtiennent, aux faibles doses une diminution des échanges respiratoires, aux fortes doses

une augmentation. ALOYS et BRU constatent que chez les chiens soumis à une alimentation invariable, l'ingestion d'arséniate de soude (1 centigramme par jour) ou d'eau de la Bourboule, diminue les échanges respiratoires sans modifier l'excrétion azotée.

« Au cours de nos recherches effectuées sur vingt-deux chiens, nous nous sommes attachés à évaluer les modifications quantitatives de l'urée urinaire susceptibles d'être provoquées par le cacodylate et le néo. Pour supprimer toutes variations dans l'apport azoté alimentaire, les animaux étaient soumis à la diète hydrique.

Pour les cacodylates, les variations de l'urée se sont montrées nulles ou insignifiantes ou équivoques.

Novarsénobenzol. — Des animaux inanitiés reçoivent une seule fois, le cinquième ou sixième jour, une injection intraveineuse de 914 à raison de 1 centigramme par kilogramme. Toujours la courbe de l'excrétion urique, peu modifiée en général le lendemain de l'injection, présente le deuxième ou troisième jour un clocher très accentué correspondant à une élimination deux ou trois fois plus forte que les jours précédents ou suivants.

Voici deux exemples :

Jours de jeûne		
4	4,91	2,30
5	5,49	2,83
6 (914)	5,95	2,93
7	4,49	4,19
8	7,50	5,02
9	16,28	8,287
10	5,13	1,07
11	10,06	2,25
12	4,32	3,35

Mais il aurait peut-être fallu tenir compte de l'influence possible de l'inanition.

TECHNIQUE.

Pour le dosage de l'urée urinaire, nous avons employé le procédé à l'hypobromite à cause de sa très grande rapidité et de son exactitude très suffisante en clinique ; nous avons donné à propos de l'urée du sang les résultats obtenus par AMBARD et SCHMID.

Nous avons dosé l'ammoniaque par la méthode de RONCHÈSE :

Principe. — Le formol agit sur les sels ammoniacaux en s'emparant de l'ammoniaque pour donner de l'hexaméthylène tétramine. L'acide ainsi libéré peut être dosé volumétriquement en présence d'un indicateur coloré. Le seul indicateur employé est la phénolphtaléine, parce que l'urotropine a une réaction neutre à cet indicateur, alors qu'elle a une réaction alcaline au tournesol. L'emploi de ce colorant entraîne une part d'erreur quand il s'agit de doser un acide en présence d'un composé ammoniacal ; ce dernier corps donne avec l'indicateur une phtalimide incolore, ce qui retarde le virage. Aussi RONCHÈSE recommande de multiplier le nombre de centimètres cubes de soude N/10 employée par 0,176 au lieu de 0,17 pour avoir la quantité d'ammoniaque contenue dans une urine.

On prélève exactement 10 centimètres cubes d'urine qu'on additionne de 50 centimètres cubes d'eau et de 2 ou 3 gouttes de phtaléine. On ajoute la soude N/10 jusqu'à coloration rose. Puis on ajoute 25 centimètres cubes

de formol au demi et neutralisé. A nouveau, à l'aide de la burette, on verse de la soude N/10 jusqu'à coloration rose. On multiplie le nombre de centimètres cubes trouvés par 0,176.

Nous avons réuni dans les tableaux suivants les résultats que nous avons obtenus avec l'urine des malades du service.

L'urine a été recueillie une première fois immédiatement avant la piqûre de novarsénobenzol. Puis la deuxième fois, nous avons recueilli l'urine de trois à cinq heures après la piqûre.

Nous avons procédé au dosage de l'ammoniaque de suite après les émissions, afin d'éviter la transformation de l'urée en ammoniaque.

Voici les résultats pour le coefficient de Maillard :

Avant.	Après.	Avant.	Après.
4,26	4,34	9,18	8,5
5,71	9,68	6,3	9,8
6,5	6,09	4,2	11.
9,97	12,80	9,3	10,3
9,70	14,2	6,8	5,4
6,45	6,80	6,67	8,80
4,08	4,30	5,44	6,40
5,1	11,09	6,8	9,02
6,32	5,75	6,28	7,01
8,23	9,70	8,16	9,80
5,53	7,45	9,02	8,87
5,06	7,4	13,6	12,63
6,43	8,10	10,08	8,07
4,76	7,6	6,96	8,27
6,2	6,08	7,3	7,36

On constate à l'examen de ces chiffres que dans 60 % des cas, le coefficient de MAILLARD est augmenté ; dans 20 % il est diminué ; dans 20 % il est sensiblement égal.

Voici ensuite les chiffres de l'urée urinaire :

Avant.	Après.	Avant.	Après.
10,56	26,84	5,50	6,16
11.	17,60	8,58	14,52
16,06	27,06	7,15	5,50
6,60	8,36	9,68	8,14
15,40	29,92	13,20	18,36
5,50	7,48	12,10	7,48
7,92	8,58	13,20	14,85
7,04	14,85	7,04	5,94
9,46	5,72	11,44	6,6
7,26	9,37	11.	12,76
7,04	6,82	10,56	10,12
9,46	11,33	10,45	11.
16,28	11,44	12,76	7,04
8,80	7,70	9,02	10,12
10,34	13,53	5,72	5,28

En ce qui concerne l'urée urinaire, nous remarquons des variations importantes du taux de l'urée dans un sens ou dans l'autre :

57 % élévation du taux de l'urée.

30 % abaissement.

13 % peu de variations.

SELS BILIAIRES.

Pour déceler les pigments biliaires dans l'urine, on peut utiliser la réaction de PETTENKOFFER, basée sur ce

fait que, si on ajoute de l'acide sulfurique et du sucre de canne à un liquide riche en sels biliaires, on obtient une belle coloration pourpre. Mais il est très difficile de se débarrasser des pigments urinaires qui donnent dans ces conditions une couleur brune qui masque la réaction. De plus, si l'on veut obtenir des résultats satisfaisants, il faut utiliser une technique (celle de MEILLÈRE par exemple), toujours longue.

Aussi s'adresse-t-on de préférence aux procédés qui utilisent la propriété des sels biliaires de modifier la tension superficielle de l'urine.

Réaction de Hay. — Cette réaction repose sur cette constatation que la fleur de soufre répandue à la surface d'une urine tombe au fond du récipient quand celle-ci renferme des sels biliaires.

FIESSINGER indique la manière de pratiquer cette recherche : « On saupoudre des urines fraîches et soigneusement filtrées, avec de la fleur de soufre bien sèche. Le soufre doit être réparti en couche mince à la surface du liquide, en son milieu et ne pas toucher les parois du verre. On pourra donner de très minimes secousses à celui-ci ; la chute de la fleur de soufre pourra être notée, si elle se produit avant un quart d'heure ».

Mais cet auteur fait remarquer que cette réaction a soulevé de multiples discussions, et certains auteurs prétendent qu'elle est absolument infidèle. BRULÉ l'admet à cause de sa grande simplicité. SABATINI et BRUNI constatent que les réactions varient suivant le soufre employé et FIESSINGER ajoute que dans de nombreux cas, elle est d'interprétation délicate. Aussi il trouve préférable d'em-

ployer la *Stalagmométrie*, en suivant la technique de GILBERT, CHABROL et BÉNARD. On se sert d'une pipette de DUCLOUX et on compte le nombre de gouttes en ayant soin que la pipette soit bien verticale. « Ayant personnellement, longuement pratiqué les deux réactions, nous avons pu les comparer entre elles ; nous avons pu voir ainsi que pour un chiffre au-dessous de 115 gouttes, c'est-à-dire pour une tension de plus de 88, la réaction de HAY est toujours négative. Au-dessus de 125, c'est-à-dire pour une tension de moins de 81, la réaction recherchée avec les précautions décrites par BRULÉ est toujours positive. Entre ces deux limites 115 et 125 gouttes, la réaction est difficilement interprétable ».

Mais il y a toujours une cause d'erreur. Certains corps (peptone, leucine) abaissent la tension superficielle ; d'autres, comme les bases puriques l'élèvent.

Sur trente résultats consignés, nous avons trouvé neuf fois des acides biliaires en employant simultanément la réaction de HAY et la *Stalagmométrie* et deux fois des pigments par la méthode de GRIMBERT. D'ailleurs LEWIN, en 1929, avait constaté le même fait chez les malades traités par l'arsphénamine et COVISA, en 1928, avait signalé que chez un malade non syphilitique et traité au néo, il avait constaté un ictère, avec acides et pigments biliaires, au bout de la troisième piqûre.

OBSERVATIONS

Observations de quelques malades du service de M. le D^r Gaté étudiés dans ce travail.

OBSERVATION I

F... Joseph, 17 ans. Syphilis primaire. Double ulcération préputiale datant d'environ cinq semaines. Adénopathies bilatérales caractéristiques (gros ganglions indurés, indolores). Entre à l'hôpital le 26 novembre 1929.

Analyse le 8 décembre 1929.

Sang :

	Avant	Après piqûre de 0,45 de néo.
Urée	0,40	0,585
Glycémie	1,10	0,98
Cholestérine	1,40	1,40

OBSERVATION II

R... Marc, 27 ans. Entre à l'hôpital le 26 octobre 1929. Syphilis secondaire. Lésions syphilitiques acnéiformes du cuir chevelu. Chancre syphilitique du fourreau.

Analyse le 14 décembre 1929.

Sang :

	Avant	Après piqûre de 0,90 de néo.
Urée	0,31	0,38
Glycémie	1,05	0,79
Chlorures	6,50	6,20
Cholestérine		1,60

OBSERVATION III

Z..., 25 ans. Syphilis secondaire. Réaction de Wassermann très positive.

Analyse le 21 décembre 1929.

	Avant	Après 0,90 de néo.
Glycémie	1,08	1,32
Urée du sang.....	0,35	0,54
Cholestérine	1,40	1,25

OBSERVATION IV

P... Charles. Chancre caractéristique. Syphilis primaire. Soumis dès l'entrée à l'hôpital au traitement par le néo.

Analyse le 24 décembre 1925.

	Avant	Après 0,60 de néo.
Urée	0,42	0,48
Glycémie	1,12	1,07
Chlorures		5,35.

OBSERVATION V

Ch... Passe à la consultation le 11 janvier 1930. Réaction de Wassermann positive.

Analyse : prises de sang (0,90 de néo) le 11 janvier 1930.

Urée	0,55	0,38
Glycémie	1,23	1,12
Cholestérine	1,50	2,10

OBSERVATION VI

B... Louis, 44 ans. Syphilis nerveuse. Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien ; légèrement positif dans le sang. Entre à l'hôpital le 3 janvier 1930.

Sang :

	Avant	Après (Injection de 0,30 de néo).
Urée	0,38	0,45
Cholestérine	1,60	1,60
Glycémie	1,26	1,24
Chlorures	5,60	5,90

Urine :

Albumine	Néant	Néant
Sucre	—	—
Acides biliaires...	—	—
Pigments	—	—
Acidité apparente..	0,0069 (HCl)	0,00876
Ammoniaque	0,264	0,628
Urée	10,56	26,84
Maillard	4,26	4,34
Chlorures	7,84	9,24

OBSERVATION VII

B... François, 34 ans. Syphilis primaire. Chancre primaire typique siégeant au bord du méat. Adénopathie syphilitique droite. Réaction de Wassermann très positive.

Analyse : injection de 0,90 de néo.

Urée	0,33	0,45
Glycémie	1,30	1,22
Cholestérine	1,25	1,50

OBSERVATION VIII

A..., 26 ans. Entre dans le service pour chancre syphilitique.

	Avant	Après (Injection 0,60 de néo).
Urée	0,36	0,32
Glycémie	1,08	0,96
Cholestérine	1,50	1,40

OBSERVATION IX

C... André, 24 ans. Chancre mixte. B. W. légèrement positif. Hecht très positif. A eu son traitement en mai 1929 lorsqu'il a contracté sa maladie. Revient à l'hôpital le 7 octobre 1929, sans avoir reçu d'autre traitement.

	Avant	Après (Injection de 0,60 de néo).
Urée	0,35	0,31
Glycémie	0,86	0,98
Cholestérine	1,40	1,30
Chlorures	6,10	5,80

OBSERVATION X

B... Syphilis ancienne. Soigné dans le service pour ulcère de jambe.

	Avant	Après (Injection de 0,75 de néo).
Urée	0,37	0,34
Glycémie	1,46	1,72
Cholestérine	1,30	1,05

OBSERVATION XI

D... Jean-Marie, 55 ans. Rentre à l'hôpital le 31 décembre 1929. Syphilis primaire. Vient dans le service pour une ulcération de la verge ayant apparu il y quinze jours Chancre syphilitique net du sillon balano-préputial. Tréponème constaté. Réaction de Wassermann très positive.

	Avant	Après (Injection 0,60 néo).
Urée	0,28	0,30
Glycémie	0,98	1,05
Cholestérine	1,50	1,80

OBSERVATION XII

R... Claudius, 58 ans. Rentre dans le service le 28 décembre 1929. Enorme ulcération ayant rongé le frein. Adénopathie considérable à gauche. R. W. très positive.

Le 25 janvier 1930, injection de 0,75.

	Avant	Après
Urée	0,30	0,36
Glycémie	1,26	1,05
Cholestérine	1,60	1,60
Chlorures	5,70	5,90

Analyse le 25 janvier 1930.

Urine :

	Avant	Après
Albumine	Néant	Néant
Sucre	—	—
Acides biliaires...	—	présence
Pigments	—	néant
Acidité apparente..	0,00656 (HCl)	0,00537
Ammoniaque	0,369	1,02
Maillard	5,71	9,86
Urée	11.	17,60
Chlorures	5,15	8,30

Deuxième analyse le 2 février 1930.

Albumine	Néant	Néant
Sucre	—	—
Acides biliaires...	—	présence
Pigments	—	néant
Acidité apparente..	0,0062 (HCl)	0,0138
Ammoniaque	0,616	0,95
Urée	16,06	27,06
Maillard	6,5	6,09
Chlorures	10,53	9,47
Acide urique.....	0,581	0,95

OBSERVATION XIII

K... Ahmed, 23 ans.

	Avant	Après (Injection de 0,45 de néo).
Urée	0,28	0,34
Chlorures	6,20	6,60
Glycémie	1,08	1,00
Cholestérine	1,40	1,60

OBSERVATION XIV

B... Jean, 22 ans. Entre à l'hôpital le 18 janvier 1930. Syphilis secondaire. Syphilides érosives du prépuce. Plaques muqueuses de la bouche.

Analyse le 31 janvier.

Sang :

	Avant	Après (Injection de 0,60 de néo).
Urée	0,37	0,44
Glycémie	0,92	0,78

Urine :

Albumine	Néant	Néant
Sucre	—	—
Acides biliaires...	—	Présence
Pigments	—	Traces
Acidité apparente..	0,00365 (HCl)	0,00912 (HCl)
Ammoniaque	0,387	0,968
Urée	6,60	8,36
Maillard	9,97	12,80
Chlorures	11,11	11,11
Acide urique.....	0,525	0,483

OBSERVATION XV

P... Henri, 47 ans. Syphilis ancienne. Entre à l'hôpital le 15 janvier 1930.

Analyse le 1^{er} février 1930.

Albumine	Néant	Néant
Sucre	—	—
Acides biliaires...	—	—
Pigments	—	—
Acidité apparente..	0,009125 (HCl)	0,0226
Ammoniaque	0,897	2,499
Urée	15,40	29,92
Maillard	9,70	14,2
Chlorures	10,06	9,59
Acide urique.....	0,63	0,651

OBSERVATION XVI

S... Marius, 27 ans. Admis dans le service le 6 février 1930. Syphilis secondaire. Syphilides érosives et ulcéreuses de la région génitale. R. W. très positive.

Injection de 0,30 de novarsénobenzol.

Analyse le 21 février 1930.

Urée	0,36	0,40
Glycémie	1,18	1,06
Cholestérine	1,36	1,50

Urine :

Albumine	Néant	Néant
Sucre	—	—
Acides biliaires...	—	Traces
Pigments	—	Néant
Acidité apparente..	0,00328 (HCl)	0,00365
Ammoniaque	0,211	0,299
Urée	5,50	7,48
Maillard	6,45	6,80
Chlorures	7,02	8,24

OBSERVATION XVII

S... Marcel, 22 ans. Entre dans le service le 11 février 1930.
Chancre syphilitique double du sillon balano-préputial. Accidents secondaires.

Urée	0,40	0,42
Glycémie	1,10	1,06

OBSERVATION XVIII

B... Claude, 32 ans. Admis dans le service le 21 décembre 1929. Syphilis primaire. Ulcérations caractéristiques du fourreau. Réaction de Wassermann légèrement positive.

Injection de 0,60 de novarsénobenzol.

	Avant	Après
Albumine	Néant	Néant
Sucre	—	—
Acides biliaires...	—	Traces
Pigments	—	Traces
Acidité apparente..	0,00625	0,00415
Ammoniaque	0,352	0,193
Urée	9,46	5,72
Maillard	6,32	5,75
Chlorures	9,35	3,98

OBSERVATION XIX

R... Marius, 30 ans. Entré à l'hôpital le 14 février 1930.
Chancre syphilitique avec roséole.

Analyse le 23 février 1930.

Urine :

Albumine	Néant	Néant
Sucre	—	—
Acides biliaires...	—	—
Pigments	—	—
Acidité	0,00146	0,00109
Ammoniaque	0,176	0,352
Urée	7,15	5,50
Maillard	4,2	11
Chlorures	11,23	5,49

Sang :

Chlorures	6,34	5,03
Urée	0,38	0,36
Glycémie	1,24	1,16
Cholestérine	1,80	1,60

OBSERVATION XX

P... Entré dans le service pour chancre syphilitique.

Analyse.

Albumine	Néant	Néant
Sucre	—	—
Acides biliaires...	—	Présence
Pigments	—	Traces
Acidité apparente..	0,00182	0,00557
Ammoniaque	0,528	0,492
Urée	9,68	8,14
Maillard	9,30	10,30

OBSERVATION XXI

M..., 23 ans. Entré à l'hôpital pour chancre caractéristique.

Analyse le 1^{er} mars.

Sang :

Urée	0,28	0,31
Glycémie	1,26	1,38

OBSERVATION XXII

V... Luc, 30 ans. Double chancre syphilitique de la marge de l'anus. Entre le 13 mars 1930. Trépônème constaté à l'ultra-microscope. Réaction de Wassermann très positive.

Analyse le 22 mars, après injection de 0,45 de néo.

Sang :

Urée	0,47	0,45
Cholestérine	1,50	1,80
Glycémie	0,96	1,06

Urine :

Albumine	Néant	Néant
Sucre	—	—
Acides biliaires...	—	—
Pigments	—	—
Acidité apparente..	0,0117	0,00657
Ammoniaque	0,475	0,387
Urée	12,10	7,48
Maillard	6,67	9,80
Chlorures	7,37	4,45

OBSERVATION XXIII

G... Gabriel, 23 ans. Entre dans le service le 25 mars 1930.
Chancre mixte. Grosse adénopathie inguinale syphiloïde.
Réaction de Wassermann très positive. Réaction de Hecht très positive.

Analyse après 0,45.

Albumine	Néant	Néant
Sucre	—	—
Acides biliaires...	—	—
Pigments	—	—
Acidité apparente..	0,00255	0,00693
Ammoniaque	0,281	0,317
Urée	7,04	5,94
Maillard	6,8	9,02
Chlorures	5,97	5,61

Deuxième analyse après 0,60.

Acides biliaires...	Néant	Néant
Pigments	—	—
Acidité apparente..	0,00265	0,00328
Ammoniaque	0,563	0,528
Urée	10,56	10,12
Maillard	9,02	8,87
Chlorures	6,78	4,21

Troisième analyse après 0,90.

Acides biliaires...	Néant	Néant
Pigments	—	—
Acidité apparente..	0,00401	0,00328
Ammoniaque	0,246	0,228
Urée	5,72	5,28
Maillard	7,3	7,36
Chlorures	4,33	6,08

OBSERVATION XXIV

F... Marcel, 27 ans. Entré dans le service le 3 avril 1930.
Condylomes de la région anale. Accident promitif il y a un
mois et demi. Roséole.

Analyse après injection de 0,45 de néo.

Albumine	Néant	Néant
Sucre	—	—
Acides biliaires...	Présence	—
Pigments	Néant	—
Acidité apparente..	0,00584	0,00146
Ammoniaque	0,422	0,299
Urée	11,44	6,60
Maillard	6,28	7,01
Chlorures	8,65	7,25

OBSERVATION XXV

C...Auguste, 18 ans. Entré à l'hôpital le 31 mars 1930.
Syphilis primaire. Chancre induré de l'extrémité de l'urèthre.
Tréponème constaté.

Analyse après 0,45 de néo.

Albumine	Néant	Néant
Sucre	—	—
Acides biliaires...	—	—
Pigments	—	—
Acidité apparente..	0,00657	0,00803
Ammoniaque	0,528	0,739
Urée	11	12,76
Maillard	8,16	9,80
Chlorures	4,10	5,03

CONCLUSIONS

I. — L'injection intraveineuse de novarsénobenzol n'apporte pas de modifications nettes dans les taux de l'urée, de la cholestérine et du glucose sanguin.

II. — L'arsenic disparaît rapidement de la circulation périphérique, et son élimination urinaire continue longtemps après cette disparition. Ceci indique une localisation viscérale (foie), comme l'ont démontré d'ailleurs MM. A. MOREL, G. MOURIQUAND, A. POLICARD.

III. — Les modifications de la composition de l'urine ne se produisent pas toujours dans le même sens.

L'urée est tantôt augmentée, tantôt diminuée.

Le rapport de MAILLARD est la plupart du temps fortement augmenté. Ceci peut indiquer une lésion de la cellule hépatique, lésion confirmée parfois par l'apparition de sels ou pigments biliaires.

Le Président de la Thèse,
LEULIER.

VU :
Le Doyen,
JEAN LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Lyon, le 15 mai 1930.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
JOSEPH GHEUSI

BIBLIOGRAPHIE

- ABELIN. — Elimination du salvarsan par l'urine. *Munch. Med. Woch.*, 1911, n° 33, et *J. P. C.*, 1911, p. 419.
Nouvelle méthode pour caractériser le salvarsan. *J. P. C.*, 1911, p. 105.
- ADLER. — Contrôle de la salvarsanothérapie basée sur la rapidité de l'excrétion de l'arsenic. *The Boston Med. and Chir. Jour.*, 1914, p. 900.
- ANTENRIETH U. TAËGE. — Elimination du 606 dans les urines. *Munch. Med. Wochens.*, 1922, t. LXIX, p. 1479.
- BARRÂL. — Chimie biologique générale.
- BARTHE. — Caractérisation et dosage de l'arsenic dans les molécules organiques. *J. P. C.*, 1915, p. 245.
Elimination totale de l'arsenic organique ingéré à l'état de méthylarsinate de soude. *Soc. Biol.*, 1905, p. 59.
Toxicologie chimique (1918).
- BÉRAT. — Sur un procédé de dosage des produits arsenicaux adapté à leur étude dans l'organisme. *J. P. C.*, 1929, p. 49.
- BERTRAND. — *Annales Chimie et Physique*, 1904.
Sur l'existence de l'As dans la série animale. *J. P. C.*, 1903.
Recherche de très petites quantités d'arsenic. *Bull. Soc. Chimique de Paris*, 1902, p. 85.
- BLOXAM. — *Brunn. Annal. falsific.*, 1916.
- BLUMENTHAL. — Über die Anwendung des Aloxyls in inneren Medizin. *Mediz. Klinik.*, 1907, p. 319.
- BONGRAND. — Elimination de l'arsenic dans le traitement par les organo-arsénicaux. *B. S. P.*, mai 1911.
- BORNSTEIN. — Über das Schicksal des Salvarsan in Körper. *Deutsch. Med. Wochens.*, 1911, p. 112.
- BOURGET. — Elimination des sels arsenicaux introduits dans le sang. *Soc. Vaudoise de Médecine*, novembre 1912.
- BRAHME. — As in Blut und Cerebrospinal flüssigkeit. *Acta Scandinavia*, 1923.

- BRETEAU. — Les arsénobenzènes, leur analyse, détermination de leur valeur chimique. *J. P. C.*, 1927.
- CARRIGOU. — *Académie des Sciences*, décembre 1902.
- CAVINA. — Etat des urines après injections intraveineuses de salvarsan. *Giornale Ital. delle malattie venerie*, 7 octobre 1917.
- CORNWALL et MYERS. — *American Journal Syph.*, 1923, t. VI, p. 287.
- COVISA. — Ictère larvé salvarsanique. *Acta Dermosifilo*, octobre 1928.
- CRIBIER. — *Thèse*, 1921.
- CROSTI. — Contribution à l'étude de la glycémie chez les syphilitiques. *Giorn. Italiano di Dermat. e. Syph.*, 1925, p. 144.
- DENIGÈS. — Précis de Chimie analytique.
Méthode diaphanométrie. *C. R. Soc. Biol.*, 1905, p. 279.
- DERRIEN-FONTÈS. — Chimie biologique.
- DURET. — Recherche et dosage rapide de l'As dans les urines. *Soc. Biol.*, 1918.
- FIESSINGER. — L'insuffisance hépatique.
- FISCHER U. HOPPE. — Über das Verhalten des Ehrlich-Hata-schen Präparates im Mensch. Körper. *Munch. Med. Woch.*, 1910, p. 1531.
- FISCHER U. ZERNICK. — *Munch. Med. Woch.*, 21 août 1911.
- FLEURY. — Dosage de l'arsenic. *J. P. C.*, 1920, p. 390.
- FONTÈS-THIVOILLE. — Microdosage du glucose. *J. P. C.*, 1921, p. 127.
- FONZES-DIACON. — Toxicologie.
- FLUCKISS. — Action de l'AsH³ sur NO³Ag. *Arch. Pharm.*, 3-27-1.
- FORDYCE, ROSEN et MYERS. — Etudes quantitatives sur la syphilis d'un point de vue clinique et biologique. *Archiv. Int. Méd.*, 1923, t. XXXI, p. 739; *Americ. Journal of Syphilis*, 1923, p. 209, 225, 444, 513, 528; 1924, p. 34, 67, 153, 214, 297, 377.
- FRANKEL U. GROUVEN. — *Munch. Med. Woch.*, 1910, n° 37.
- FRANKEL, HEIDEN et NAVASSART. — Über die elimination d. Salvarsan aus der Menschlichen Körper. *Berlin, Klin. Noch.*, 1911, p. 1367.
- FOURNEAU. — De l'As²O³ à l'Arséno. *Biol. Méd.*, septembre 1924.
- Conférence à la Faculté de Pharmacie de Paris. *Bull. Soc. Chim.*, 1925.

- GALONNIER. — Elimination urinaire de l'As. *Ann. Dermat. et Syph.*, 1920.
- GAUTIER. — Recherche et dosage de l'As. *Bull. Soc. Chim.*, p. 250.
- Perfectionnements dans l'emploi de l'appareil de Marsh. *Bull. Soc. Ch. de Paris*, 1902, p. 1030.
- Nouvelle méthode de recherche et de dosage de traces les plus faibles d'As. *C. Rendu Acad. des Sciences*, 1903.
- Localisation de l'As normal dans quelques organes des animaux et des plantes. *J. P. C.*, 1903.
- L'As normal des tissus vivants. *Acad. des Sciences*, février 1920.
- GAVRILA et HANGANUTZ. — Cholestérinémie chez les syphilitiques. *Soc. Biol.*, 1928.
- GENEUIL. — Application de la magnésie calcinée à l'incinération des matières organiques. *Thèse*, Bordeaux, 1903.
- GOSIO. — Sur les moisissures des préparations arsénicales. *Il policlinico*, 1900.
- GRANDPIERRE. — Réactions humorales après injections d'eau de la Bourboule. *Thèse*, Lyon, 1929.
- GRANI. — Action sur le sang des arsénobenzènes. *Giorn. di Batt.*, juin 1927.
- GREVEN. — Elimination de l'As après emploi de la préparation d'Ehrlich-Hata. *Munch. Med. Woch.*, 4 octobre 1910.
- GUTZEIT. — Action de AsH^3 sur NO^3Ag . *Pharm. Zut. Bruns-lau*, 1879, p. 263.
- HEIDUSKA et BICCHY. — Dosage de l'As dans l'urine après emploi du salvarsan. *J. P. C.*, 1911, p. 509.
- HEUSER. — Zür Neurotropie des Salvarsans. *Med. Klin. Woch.*, 1911, p. 567.
- IGERSHEIMER U. ROTTMANN. — Über das Verhalten der Atoxyls im Organismen. *Hoppe. Seylers. Zeitschr. Physiol. Chemie*, 1909.
- IMBERT et BADEL. — Elimination du cacodylate de soude par les urines, après absorption par voie stomacale. *C. R. Académie des Sciences*, 1900, p. 581.
- JEANSELME, BONGRAND et CHEVALIER. — Rythme de l'élimination de produits arsenicaux solubles. *Méd. Hôpit.*, 1910.
- JIMENEZ DE ASNA. — Salvarsan et système réticulo-endothélial. *Soc. Biol.*, 1928.

- JUNG et BOURGEOIS. — Recherches sur les modifications apportées à l'excrétion uréique par quelques arsenicaux. *Soc. Biol. de Lyon*, 20 février 1928.
- KOHN-ABREST. — Méthode générale de recherche et de dosage de l'As. *C. R. Acad. Sciences*, 1920.
- KOHN-ABREST, SICARD et PARAF. — Elimination et fixation des novarsénicaux thérapeutiques. *Acad. des Sciences*, t. LXXII, p. 301.
- KUBY. — Appareil pour la recherche de l'As par la méthode de Gutzeit. *Pharm. Journal*, 1901.
- LANZENBERG. — Ammoniaque et urée. *Thèse*, Paris, 1911.
- LEBEAU et COURTOIS. — Pharmacie chimique.
- LEMATTE, BOINOT et KAHANE. — *J. P. C.*, 1927, p. 321, p. 365.
- LEULIER. — *Léçon inaugurale*.
Pharmacie chimique.
- LEULIER et DREYFUSS. — Contribution à l'étude de quelques acides phénylarséniques bromés. *Thèse*, Lyon, 1929.
- LEULIER et FOUILLOUZE. — Dosage de l'As et du S dans le 914 et le 209. *J. P. C.*, 1925, p. 206.
- LÉONARDON. — Dosage de l'As dans les eaux minérales. *B. S. P.*, avril 1924.
- LEVY-BING et FÉRON. — Sur l'élimination urinaire de quelques composés arsenicaux. Janvier et février 1923.
- LEWIN. — Disfunction of liver resulting from therapeutic use of arsphenamine as indicated by appearance of bile acids in urine. *Arch. f. Dermat.*, 1929, p. 578.
Changes in surface tension of urine as affected by altered liver function in children treated with arsphenamine. *Arch. f. Dermat.*, 1929, p. 583.
- LIESERMANN. — Influence du néo sur échange hydrocarboné. *Karkow*, novembre 1927.
- COCKEMANN. — Papier au sublimé. *Angew. Chem.*, 1905, p. 429.
- MAILLARD. — Sur le virage de la phtaléine dans le dosage des acides aminés par la méthode au formol. *C. R. Soc. Biol.*, 1914, p. 809.
- MATHIEU. — *Thèse médicale*, Nancy, 1923.
- MATHIEU et CHATELAIN. — Elimination de l'As chez les insuffisants rénaux.
- MESTREZAT. — Quelle place faut-il faire au dosage hypobromique de l'urée. *Bull. Soc. Chimie, Biol.*, janvier 1927, p. 102.

- MOOG. — Nouveau procédé de dosage dans le sérum sanguin de l'azote libérable par l'hypobromite. *J. P. C.*, 1912, p. 187.
- MOREL, MOURIQUAND. — Recherches expérimentales sur la mort attribuée au salvarsan. *Soc. méd. Hôpitaux Paris*, 1910, p. 34.
- MOREL, MOURIQUAND et POLICARD. — Recherches expérimentales sur le trophisme du salvarsan à dose toxique et thérapeutique. *Méd. Hôp. Lyon*, 1912.
- MAY, KAPLAN et BOLGERT. — Azotémie aiguë consécutive à une injection d'arsénobenzol. *Soc. méd. Hôpitaux Paris*, 1929, p. 646.
- MAYENCON et BERGERET. — Recherche quantitative de l'As dans les substances organiques et inorganiques. *C. R.*, 1874, p. 118.
- MOURIQUAND et LEULIER. — Cholestérine et intoxication oxy-carbonée et arsénice. *Soc. Biol.*, 1928.
- MYERS et MUELLER. — L'action des hydrates de carbone et des électrolytes sur la conduite des leucocytes et l'élimination de l'As après les injections d'arsénobenzène. *Americ. Journal of Syphilis*, avril 1928, p. 157.
- MYTTENAËRE. — Les arsénobenzènes, leur composition, leur toxicité, un nouveau procédé de dosage de l'As dans ces produits. *J. P. C.*, 1923, p. 357.
- NASH et BENEDICT. — *J. of Biological Chemistry*, 1921.
- NATHAN et FISCHER. — Résorption du myosalvarsan. *Derm. Woch.*, 1928.
- NEUMARK et TCHAKOWSKA. — Sucre du sang dans la syphilis. *Dermat. Woch.*, 1927.
- OGIER et KOHN-ABREST. — Toxicologie.
- PAGEL. — *Union pharmaceutique*, 1910.
- PARTHEIL et AMORT. — Action de AsH^3 sur $HgCl^2$. *Arch. des Pharm.*, 1899, p. 237.
- PLAUT. — Technische u. Biolog. Erfahrungen mit 606. *Deutsch. Med. Woch.*, 2257.
- POMARET. — L'élimination des arsénobenzols. *Médecine*, novembre 1920.
- POMARET et BLOCH. — Recherche des arsénos.
- RIEBES. — Über die Verarbeitung des salvarsan in organismus. *Archiv. f. Dermat. u. syphilis*, 1913, p. 757.

- RONCHÈSE. — Nouveau procédé de dosage de l'ammoniaque. *J. P. C.*, 1907.
- SANGER. — Papier au sublimé. *Ann. Journal*, 1891.
- SANGER et BLACK. — Dosage de l'As par la méthode de Gutzeit. *Moniteur Scientifique*, 1909, p. 112.
- SCHLAGDENHGUFEN et PAGEL. — *Annales d'Hygiène et Médecine légale*, t. XL.
- SCHULMANN. — Le rythme de la glycémie au cours de la syphilis. *Presse médicale*, 1920.
- STRATHY. — Sur des cas d'intoxication arsénicale retardée après emploi d'arsénobenzol. *J. P. C.*, 1921.
- STUMPKE et SIEGFRIED. — Über das Verhalten des salvarsans in organismus. *Deutsche Med. Woch.*, 1911.
- TENDRON. — Elimination de l'As. *Soc. méd. Hôpitaux*, 1910.
- THORAL. — Elimination et fixation de l'acétylarsan. *Thèse*, Lyon, 1925.
- ULLMANN. — *Archiv. f. Dermat u. Syphil.*, 1913, p. 114.
- WOYCIECHOWSKY et ZALEWSKY. — *Dermat. Varsovie*, 1926, p. 144.
- YVON et MICHEL. — Analyse d'urine.
- ZÜBER. — Albuminurie orthostatique dans la syphilis. *Zentralblatt f. inner Medecine*, 1926, p. 1001.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	11
CHAPITRE PREMIER. — Fixation de l'arsenic dans le sang. Elimination de l'arsenic par l'urine. Travaux antérieurs	17
CHAPITRE II. — Recherche et dosage de l'arsenic dans les matières organiques.....	33
CHAPITRE III. — Technique personnelle.....	47
CHAPITRE IV. — Modifications chimiques du sang sous l'influence du 914 administré en injections intra-veineuses	63
CHAPITRE V. — Modifications chimiques de l'urine sous l'influence du 914 administré en injections intra-veineuses	73
OBSERVATIONS	85
CONCLUSIONS	95
BIBLIOGRAPHIE	97
